

## Melflufen (Pepaxti®) bei rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom

# Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität in einem einzigartigen Therapiekonzept vereint

Am ESH 2025 diskutierten Expert:innen den Einsatz des first-in-class Peptid-Wirkstoff-Konjugats Melflufen beim triple-class-refraktären Multiplen Myelom (TCR-MM). Hervorgehoben wurde die klinisch relevante Wirksamkeit bei günstigem Verträglichkeitsprofil. Melflufen überzeugt durch einfaches Therapiemanagement und Erhalt der Lebensqualität. Redaktion: Dr.<sup>in</sup> Eva Eckelhart

### EXPERT:INNENPANEL:

**Chair:** Assoc. Prof. Elena Zamagni, PhD, Head of Myeloma-Program, Azienda Ospedaliera-Universitaria S Orsola Malpighi Università di Bologna.

**Speakers:** Assoc. Prof. Udo Holtick, PhD, Senior Physician, Cellular Therapy and Myeloma-Program, University Hospital Cologne, Germany; Prof. Javier de la Rubia, PhD, Head of Haematology Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe and Universidad Católica de Valencia, Spain; Dr. Marion Högner, Senior Physician, Dep. of Internal Medicine III, Hematology and Oncology, Klinikum rechts der Isar, Germany

Unter der Leitung von Prof. Zamagni beleuchteten Expert:innen den Stellenwert von Melflufen beim TCR-MM. Melflufen ist zugelassen für Erwachsene mit  $\geq 3$  Vortherapien, deren Erkrankung refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD) und einem Anti-CD38-Antikörper ist und die einen Progress während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben.<sup>1</sup> Nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) sollte das progressionsfreie Intervall mindestens 3 Jahre betragen.<sup>1</sup> Prof. Zamagni betonte die Bedeutung des Zusammenspiels von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität – insbesondere auch in späteren Therapielinien, wenn Alter, Gebrechlichkeit und Infektionsrisiken zunehmen.

### Wirksamkeit durch innovative Peptid-Technologie

Prof. Holtick erläuterte den Wirkmechanismus von Melflufen: Das lipophile Peptid-Wirkstoff-Konjugat gelangt unabhängig von Transporterproteinen in die Zelle und wird dort von Aminopeptidasen hydrolysiert. In Myelomzellen sind Peptidasen und Esterasen überexprimiert; Studien zeigen zudem, dass Aminopeptidasen bei RRMM-Patient:innen stärker exprimiert sind als bei neu diagnostizier-

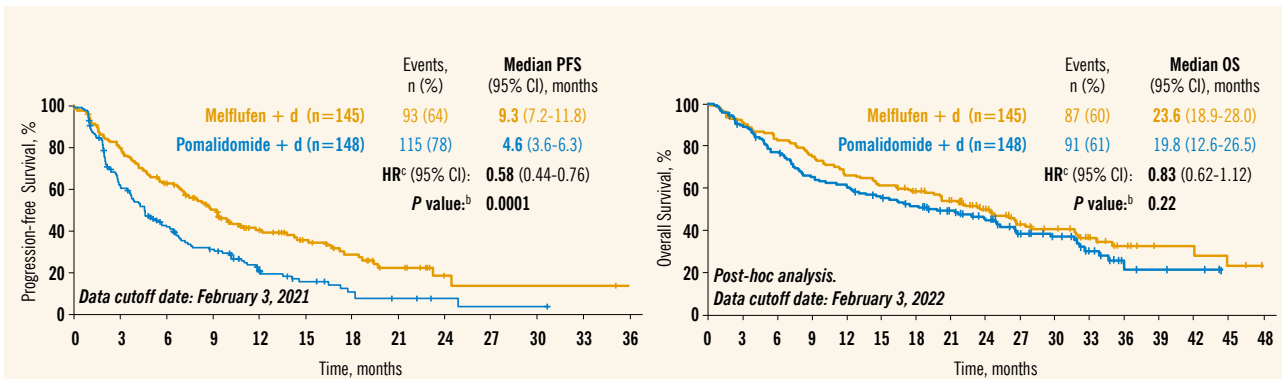
ter Erkrankung.<sup>2</sup> Die rasche Hydrolyse führt zu einem Konzentrationsgefälle hydrophiler aktiver Metaboliten, das den weiteren Import von Melflufen fördert und einen intrazellulären Wirkstoff-Peak erzeugt, so der Experte. Diese Metaboliten verursachen irreversible DNA-Schäden – sowohl im Zellkern als auch in den Mitochondrien<sup>3</sup> – und leiten die Apoptose ein, Melflufen kann zudem p53- und del(17p)-vermittelte Resistenzen überwinden, erklärte Prof. Holtick. In präklinischen Modellen zeigte Melflufen eine zytotoxische Aktivität in Alkylator-resistenten Zelllinien, hemmte das Tumorstadium BTZ-resistenter Zellen und induzierte in p53-defizienten Myelomzellen effektiver Apoptose als klassische Alkylanzien, wie der Experte zeigte.

### Klinisch relevante Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit

Die einarmige Phase-II-Studie HORIZON untersuchte Melflufen + Dexamethason bei 157 Patient:innen mit rezidiviertem refraktärem Multiplem Myelom (RRMM).<sup>4</sup> In der zulassungsrelevanten Subgruppe  $\geq 3$  Vortherapien, ohne vorangegangene ASCT bzw. mit einem Progress  $\geq 36$  Monate nach ASCT (n = 52) – betrug das mediane Alter 70 Jahre, erläuterte Prof. de la Rubia. Die Erkrankung bestand im Me-

dian seit 7,4 Jahren, bei medianen 5 Vortherapien.<sup>1</sup> Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 29 % (VGPR: 10 %, PR: 19 %), das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 4,2 Monaten und das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 11,6 Monaten.<sup>1, 4</sup>

Die randomisierte Phase-III-Studie OCEAN verglich Melflufen + Dexamethason (n = 246) mit Pomalidomid + Dexamethason (n = 249).<sup>5</sup> Eingeschlossen waren RRMM-Patient:innen mit 2–4 Vortherapien und Lenalidomid-refraktärer Erkrankung.<sup>5</sup> Das mediane Alter lag bei 68 Jahren, rund die Hälfte der Patient:innen hatte eine ASCT, etwa 20 % waren refraktär gegenüber einem CD38-Antikörper, zwei Drittel doppelt refraktär.<sup>5</sup> In der primären Analyse zeigte Melflufen ein signifikant verlängertes PFS im Vergleich zu Pomalidomid (6,8 vs. 4,9 Monate; p = 0,03), während sich beim OS kein signifikanter Unterschied ergab (20,2 vs. 24,0 Monate; p = 0,24).<sup>5, 6</sup> Eine post-hoc-Analyse, von der Patient:innen mit TTP  $\geq 36$  Monate nach ASCT ausgeschlossen waren (Diese sind auch in der Zulassung ausgeschlossen.), ergab einen noch deutlicheren Vorteil für Melflufen: Das PFS lag bei 9,3 vs. 4,6 Monate (HR = 0,58; p = 0,0001), die ORR bei 42 % vs. 26 %, das OS war numerisch verlängert vs. Pomalidomid



ASCT, autologous stem cell transplant; CI, confidence interval; d, dexamethasone; HR, hazard ratio; IIT, intention-to-treat; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.  
<sup>a</sup> Stratified hazard ratio. <sup>b</sup> Log-rank P value. <sup>c</sup> Unstratified hazard ratio.

adaptiert nach Sonneveld P et al.<sup>6</sup>

**Abb.: OCEAN-Studie.** Medianes PFS und OS unter Melflufen + Dexamethason bei TCR-MM Patient:innen ohne ASCT oder TTP ≥ 36 Monate nach ASCT

(23,6 vs. 19,8 Monate; p = 0,22) (Abb.).<sup>6</sup>

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren hämatologischer Natur und gut kontrollierbar: Neutropenien traten in HORIZON bei 79 % und in OCEAN bei 54 % der Patient:innen auf, ebenso wie Thrombozytopenien (76 % bzw. 63 %) und Anämien (jeweils 43 %). Pneumonien (10 % bzw. 4 %) bzw. Infektionen (13 % in OCEAN) waren seltener.<sup>4, 5</sup>

Prof. de la Rubia berichtete aus seiner klinischen Praxis: 7 intensiv vorbehandelte RRMM-Patient:innen, tw. mit Hochrisikogenetik, wurden mit Melflufen behandelt; 3 Patient:innen erzielten eine PR, 4 eine SD. Schwere Blutungskomplikationen traten nicht auf, hämatologische Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren gut kontrollierbar.

### Therapieentscheidung im Fokus: Lebensqualität für die Patient:innen

Dr. Högner berichtete über eine 88-jährige Patientin mit IgG-kappa Myelom, diagnostiziert 2005, die seit 2016 systematisch behandelt wurde. Nach der sechsten Therapielinie, im Jahr 2023, trat erneut ein Progress auf. Die triple-class refraktäre Patientin zeigte sich zurückhaltend gegenüber weiteren Therapien; sie galt als gebrechlich (IMWG-

Score) und litt unter Polyneuropathie sowie eingeschränkter Nierenfunktion. Der Erhalt der Lebensqualität stand im Vordergrund: Die Erkrankung schritt langsam voran und die Patientin war symptomfrei ohne neue osteolytische Läsionen. Wiederkehrende und längere Klinikaufenthalte sollten möglichst vermieden werden. Die Therapieentscheidung fiel auf Melflufen + Dexamethason – u.a. wegen der klinisch bedeutsamen Wirksamkeit (PFS) bei guter Verträglichkeit sowie der einfachen Verabreichung (eine Infusion alle vier Wochen) und der Möglichkeit eines raschen Therapiewechsels. Die Melflufen-Behandlung startete im Jänner 2024. Bereits nach 2 Zyklen war eine PR erkennbar, die sich nach 4 Zyklen weiter stabilisierte. Es traten keine hämatologischen Toxizitäten höheren Grades auf. Nach sechs Zyklen kam es zu einer Portinfektion sowie einer Pneumonie, woraufhin die Behandlung unterbrochen und im Dezember 2024 erneut aufgenommen wurde. Die Patientin entschied sich letztendlich gegen eine Therapie. Melflufen eignet sich gut für gebrechliche Patient:innen mit langsam progredienter Erkrankung – besonders, wenn Lebensqualität und geringe Therapielast im Vordergrund stehen, schloss Dr. Högner. Auch Dr. Holtick berichtete über eine

80-jährige Patientin, die nach 6 Vortherapien – darunter eine CAR-T-Zell-Therapie – mit Melflufen behandelt wurde. Nach 2 Zyklen wurde eine VG-PR erreicht, die bis heute anhält. Das Alter oder eine leichte bis moderate Nierenfunktionsstörung stellen laut den Expert:innen keine Therapiehürde dar. Auch nach einer CAR-T-Zell-Therapie, vor einer Behandlung mit bispezifischen Antikörpern (bsAb) oder im Wechsel zwischen verschiedenen bsAb ist ein Einsatz möglich, meinte Prof. Zamagni.

### Fazit

Melflufen zeigt eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit – ab der 4. Therapielinie. Gerade für ältere, mehrfach vorbehandelte Patient:innen mit dem Wunsch nach Erhalt der Lebensqualität stellt Melflufen eine wertvolle Behandlungsoption beim TCR-MM dar.

**Quelle:** Oncopeptides-Satellitensymposium „New perspective for RRMM TCR patients – Putting efficacy, safety and Quality of Life as a combined option“, 5. European School of Hematology (ESH) Konferenz, Wien, 4. 4. 2025

1 Aktuelle Fachinformation PEPAXTI®  
 2 Miettinen JJ et al., Cancers (Basel) 2021; 13 (7): 1527  
 3 Westermark U et al., Biochem Biophys Res Commun 2023; 656: 122-30  
 4 Richardson PG et al., J Clin Oncol 2021; 39: 757-67  
 5 Schjesvold FH et al., Lancet Haematol 2022; 9: e98-e110  
 6 Sonneveld P et al., Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23: 687-96