

Belantamab-Mafodotin: Neue Perspektive für Patienten mit Multiplem Myelom

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) stuft die Zulassung von Belantamab-Mafodotin (BLENREP®) als Highlight des Jahres 2020 ein. Belantamab-Mafodotin ist die erste zugelassene, gegen das B-Zell-Reifungs-Antigen (BCMA) gerichtete Therapie in der Europäischen Union. Sie ist indiziert als Monotherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits 4 Vortherapien erhalten haben und die unter der letzten Therapie progredient wurden

Der 4. Februar steht jährlich im Zeichen der Krebserkrankungen, welche in Deutschland die zweithäufigste Todesursache ausmachen (1). Für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und auf die derzeitigen Standardtherapien (Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor und Anti-CD38-Antikörper) nicht oder nicht mehr ansprechen, besteht nun jedoch neue Hoffnung: Seit Mitte September ist in Deutschland Belantamab-Mafodotin als erstes gegen das B-Zell-Reifungs-Antigen (BCMA) gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat verfügbar (2).

Über Belantamab-Mafodotin als neue Perspektive für Patienten mit Multiplem Myelom und das Therapiemanagement der Nebenwirkungen am Auge (Keratopathie) informierten Prof. Kortüm und Dr. med. Daniel Kampik, Würzburg, im Rahmen eines virtuellen Pressegesprächs anlässlich der Einführung von Belantamab-Mafodotin in Deutschland. Die Zulassungsstudie zeigt eine laut Kortüm hoch relevante Ansprechrate und -dauer bei einem intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv (3). Auch die EMA bewertete die Zulassung von Belantamab-Mafodotin jüngst als herausragenden Beitrag für die öffentliche Gesundheit (4).

„Das Multiple Myelom ist zwar eine seltene Erkrankung, jedoch die zweithäufigste hämatologische Neoplasie“, erklärt Kortüm, Inhaber des Lehrstuhls für Translationale Myelomforschung am Universitätsklinikum Würzburg. Der erste Fallbericht stamme aus dem Jahr 1844. Zunächst habe es aber lange Zeit keine Behandlungsoption gegeben. Erst in den 50er-Jahren wurde als erstes Zytostatikum Melphalan entdeckt und beim Multiplem Myelom eingesetzt. Auch danach haben sich neben der Einführung der autologen Stammzelltransplantation für vor allem jüngere Patienten kaum neue Therapiemöglichkeiten hervorgetan, bevor es 2000 mit den neuen Substanzen, den Proteasom-Inhibitoren und den Immunmodulatoren, zu einer „Zeitenwende in der Behandlung des Multiplen Myeloms“ gekommen sei. Bis dahin hatte sich das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Multiplem Myelom nur wenig verbessert: Während es zwischen 1971 und 1996 bei 30 Monaten gelegen hatte, hatte es sich zwischen 1996 und 2006 bereits signifikant auf im Median 45 Monate verbessert ($p < 0,001$) (5). Nach der Einführung der monoklonalen Antikörper seit 2015 habe sich die Überlebenschancen für diese Patienten in kurzen Abständen noch weiter verbessert (6).

BCMA-spezifische Therapien wie Belantamab-Mafodotin als Hoffnungsträger

„Trotz aller Fortschritte verlieren wir binnen 2 Jahren nach wie vor 20% aller Patienten mit Multiplem Myelom“, weist Kortüm auf den noch immer vorhandenen therapeutischen Bedarf hin. Aus anderen Studien wisse man, dass es sich hierbei um Patienten mit einer Hochrisiko-Genetik der Tumorzellen handelt. Diese Patienten hätten eine schlechte Prognose. Ebenso läge ein großer Bedarf an neuen Wirkansätzen für mehrfach-rezidierte und auf Standardtherapien refraktäre Patienten vor. So zeigte die MAMMOTH-Studie, dass das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die ein Rezidiv auf einen Anti-CD38-Antikörper hatten, bei lediglich 9,3 Monaten (95%-KI: 8,1-10,6)

liegt (7). Neue Hoffnung für diese Patienten bringt laut Kortüm die Immuntherapie, die zielgerichtet bestimmte Strukturen auf Tumorzellen angreift. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin ist eine solche Immuntherapie. Es wirkt zielgerichtet auf das B-Zell-Reifungsantigen BCMA, ein Zelloberflächenprotein, das eine wichtige Rolle beim Überleben von Plasmazellen spielt und auf allen Myelomzellen exprimiert wird (8). Kortüm: „Belantamab-Mafodotin wirkt wie ein trojanisches Pferd. Es wird von der Myelomzelle aufgenommen, die sich mit dem darin enthaltenen Toxin, dem Tubulin-Polymerisationsblocker MMAF, vergiftet.“ Diese zielgerichtete zytotoxische Wirkung und die effektive Aktivierung immunvermittelter Anti-Tumor-Mechanismen durch den Antikörperanteil führten zur Zulassung von Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (2).

Überzeugende Wirksamkeit, gut handhabbare Nebenwirkungen

Die Phase-I-Studie DREAMM-1 zeigte eine laut Kortüm „beeindruckende Ansprechrate“ von 60% und eine Ansprechdauer von 14,3 Monaten (8). Die Zulassung von Belantamab-Mafodotin basierte auf den Ergebnissen der DREAMM-2-Studie (9). Hier war die Mehrheit der Patienten beim Screening bereits im ISS-Stadium II oder III, zudem habe es sich um ein mit „Hochrisikopatienten angereichertes Studienkollektiv“ gehandelt: In der Studienkohorte, die 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Belantamab-Mafodotin alle 3 Wochen erhielten, lag die mediane Anzahl der Vortherapien bei 7 und der Anteil der Patienten mit Hochrisikogenetik bei 27% (2). Die Gesamtansprechrate lag bei 32% (97,5%-KI: 22–44), die Dauer des Ansprechens bei 11 Monaten (4,2-NR) und das mediane Gesamtüberleben bei 13,7 Monaten (9,9-NR) (2).

Die in der DREAMM-2-Studie häufigsten Nebenwirkungen von \geq Grad 3 ($>$ 5% der Patienten) waren Keratopathie/mikrozystenähnliche epitheliale Veränderungen des Hornhautepithels (MECs) (46%), Thrombozytopenie (22%), Anämie (21%), Lymphozytopenie (13%) und Neutropenie (11%) (9). Eine gepoolte Analyse der DREAMM-1- und DREAMM-2-Daten zeigte, dass die Keratopathie nur bei 2% der Patienten, die 2,5 mg/kg KG Belantamab-Mafodotin erhielten, zu einem Abbruch der Behandlung führte (10). Muss die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung unterbrochen werden, so scheint dies keinen negativen Einfluss auf das Ansprechen zu haben: Trotz einer vorübergehenden Therapiepause oder Reduktion der Dosis von Belantamab-Mafodotin infolge einer höhergradigen Keratopathie blieb das initiale sehr gute partielle Ansprechen bei einem von Kortüm vorgestellten Patienten aus der DREAMM-2 Studie weiterhin bestehen (9). „Eine vergleichbare Ansprechkinetik kennen wir von keiner anderen Substanz – das ist eine besondere Stärke von Belantamab-Mafodotin“, resümiert Kortüm.

Keratopathie - eine handhabbare Nebenwirkung

Das Nebenwirkungsprofil ist eine Besonderheit von Belantamab-Mafodotin. Wie Dr. med. Andreas Konieczny, GSK erklärte, habe man sich in der Entwicklung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats bewusst für den Wirkstoff Mafodotin entschieden, um Neuropathien als Nebenwirkung zu vermeiden. Die Keratopathie als Nebenwirkung sei im Rahmen eines ophthalmologischen Managements gut handhabbar. Wie Kortüm bestätigt, sind Polyneuropathien bei anderen, im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzten Substanzen, häufig. „Die Keratopathie ist eine relevante, aber gut beherrschbare Nebenwirkung“, so Kortüm.

Dr. med. Daniel Kampik, Oberarzt und Leiter des Schwerpunkts Hornhaut an der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg, bestätigt anhand von Studiendaten der DREAMM-2-Studie, dass die mit Belantamab-Mafodotin assoziierte Keratopathie bei den Patienten sowohl mit, aber auch ohne Symptome oder Alltagseinschränkungen einhergehen kann. So bemerkten 82% der Patienten, bei denen eine Keratopathie unter Belantamab-Mafodotin auftrat, keine wesentliche Sehverschlechterung (11).

Umso wichtiger sei vor und während der Therapie mit Belantamab-Mafodotin die regelmäßige ophthalmologische Untersuchung der Patienten und damit die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hämatologen/Onkologen und Ophthalmologen. Vor allem innerhalb der ersten 4 Behandlungszyklen ist die augenärztliche Kontrolle laut Dr. Kampik wichtig, da Nebenwirkungen am Auge im Median nach 37 Tagen (11) auftreten (2). Zudem werden supportive Maßnahmen empfohlen: Patienten sollten während der Behandlung mindestens 4x täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anwenden und das Tragen von Kontaktlinsen vermeiden (2). Eine Keratopathie macht sich durch Visusminderung, Lichtempfindlichkeit und eventuell einem Fremdkörpergefühl bemerkbar, fasst Dr. Kampik die Symptomatik zusammen. Tritt eine Keratopathie auf, können je nach

Schweregrad der Nebenwirkung eine Dosisreduktion und/oder eine Therapieunterbrechung notwendig werden (2). „Prinzipiell ist die Keratopathie unter Belantamab-Mafodotin aber reversibel und die Hornhaut erholt sich in der Regel nach etwa 8 Wochen“, resümiert Kampik. Zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen wurde im Rahmen der Zulassung ein behördlich beauftragtes und genehmigtes Informationsmaterial für Hämatologen/Onkologen, Ophthalmologen sowie Patienten erstellt. Dieses umfasst wichtige Sicherheitsinformationen und Leitfäden für die Augenuntersuchung und ist zugänglich unter www.pei.de/schulungsmaterial oder unter <https://www.gsk-services.de/blenrep>.

Quelle: GSK

Literatur:

- (1) Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2019. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html>. Zugriff Januar 2021.
- (2) Fachinformation Blenrep® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand September 2020, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- (3) Cohen AD et al., EHA Annual Meeting 2020, Poster #EP1037
- (4) European Medicines Agency. Human Medicines Highlights 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020_en.pdf. Zugriff Januar 2021.
- (5) Kumar SK et al. *Blood* 2008; 111: 2516-2520
- (6) Cho SF et al., *Front Immunol* 2018, 9:1821
- (7) Gandhi UH et al. *Leukemia* 2019; 33: 2266-2275
- (8) Trudel S, Lendvai N, Popat R et al. *Blood Cancer J* 2019; 9: 37
- (9) Lonial S et al. Poster präsentiert auf dem virtuellen Kongress der American Society for Clinical Oncology (ASCO), 29.- 31. Mai 2020; #436
- (10) Trudel S et al. Poster präsentiert auf dem virtuellen Kongress der European Hematology Association (EHA), 11.-14. Juni 2020; #EP948
- (11) Farooq AV et al. *Ophthalmol Ther* 2020. doi: 10.1007/s40123-020-00280-8 [Online ahead of print]