

Paroxysmale nächtlicher Hämoglobinurie

Aspaveli® – Schutz vor Hämolyse bei PNH

Pegcetacoplan von Swedish Orphan Biovitrum ist ein Hemmer des Komplementfaktors C3 zur Behandlung von Personen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit anhaltender Anämie. Mit der breiten Wirkung auf die C3-vermittelte Komplementkaskade können Bluttransfusionen effektiver vermieden werden.

Bei Patientinnen und Patienten mit PNH werden Erythrozyten zerstört, weil ihnen aufgrund erworbener Mutationen komplementregulierende Proteine wie CD55 und CD59 auf der Zelloberfläche fehlen. Die Folgen: intravasale Hämolyse mit Anämie und Retikulozytose, Zytopenie sowie eine Neigung zu Thrombosen. PNH-Kranke leiden häufig unter Fatigue, Atemnot, abdominellen Schmerzen, Schluckbeschwerden und Erektionsstörungen. Unbehandelt kann dies zum Tod führen.

Pegcetacoplan besteht aus zwei identischen Pentadecapeptiden, die kovalent an die Enden eines linearen PEG-Moleküls gebunden sind. Es bindet mit hoher Affinität an das Komplementprotein C3 sowie an dessen Aktivierungsfragment C3b und hemmt so die extravasale sowie die intravasale Hämolyse.

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist seit April 2022 in Deutschland zur Behandlung Erwachsener mit PNH verfügbar und wird bei anhaltender Anämie unter mindestens dreimonatiger Standardtherapie mit einem C5-Inhibitor eingesetzt.

In der randomisierten, kontrollierten und offenen Phase-III-Studie PEGASUS waren Erwachsene mit PNH, deren Hämoglobin(Hb)-Wert unter Therapie mit dem C5-Inhibitor Eculizumab weiterhin niedrig war ($< 10,5$ g/dl), in einer Run-in-Phase zunächst vier Wochen lang kombiniert mit Pegcetacoplan plus Eculizumab behandelt worden. Danach waren

sie im Verhältnis 1:1 in zwei Monotherapie-Arme randomisiert worden [Hillmen P et al. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37]. Nach 16 Wochen hatte sich der durchschnittliche Hb-Wert unter Pegcetacoplan signifikant stärker erhöht als unter Eculizumab (mittlere Zunahme um 3,84 g/dl vs. Eculizumab; $p < 0,001$). 34% der Behandelten erreichten eine Hb-Normalisierung (vs. 0%). 85% der mit Pegcetacoplan Behandelten benötigten zudem keine Transfusionen (vs. 15% unter Eculizumab; $p < 0,001$). Die Behandlungsergebnisse gingen mit einer klinisch relevanten Steigerung der Lebensqualität einher. In einer anschließenden offenen Studienphase erhielten alle Teilnehmenden 32 Wochen Pegcetacoplan, die zuvor mit Eculizumab-Behandelten wiederum mit einer vierwöchigen Run-in-Phase. Die klinischen und hämatologischen Ergebnisse hielten bis zu 48 Wochen an [de Latour RP et al. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e648-e659].

Wichtigste unerwünschte Wirkungen der Pegcetacoplan-Therapie waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen oder Infestationen und Diarrhö.

Thomas Meißner/red.

Uveales Melanom

Kimmtrak® – erste spezifische Therapieoption beim Aderhautmelanom

Tebentafusp (Kimmtrak®) von Immunocore ist die erste zugelassene Therapieoption mit neuartiger Wirkweise zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms. Das Fusionsprotein stellt eine immunologische Synapse zwischen Krebszellen und T-Zellen her, wodurch die Zerstörung des Tumors aktiviert wird.

Das uveale Melanom (Aderhautmelanom) kommt zwar sehr selten vor, ist aber hierzulande die häufigste primäre Augenerkrankung bei Erwachsenen. Bis zu 50% der Betroffenen entwickeln Metastasen; in dieser Situation betrug die Lebenserwartung bislang weniger als ein Jahr.

Tebentafusp (Kimmtrak®) ist ein Orphan Drug zur Monotherapie von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, die positiv für das HLA(humane Leukozyten-Antigen)-A*02:01 getestet sind. Es ist seit April 2022 in der EU zugelassen und seit Mai 2022 in Deutschland verfügbar. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat dem Medikament im

Herbst 2022 Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert.

Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das aus einem T-Zell-Rezeptor (TCR) und einer Anti-CD3-Effektor-domäne besteht. Der TCR bindet spezifisch an Glycoprotein 100 (gp100), ein Peptid, das vom HLA-A*02:01-Komplex auf Aderhautmelanomzellen präsentiert wird; die CD3-Domäne aktiviert und rekrutiert anschließend T-Zellen zu den Tumorzellen. Auf diese Weise wird eine immunologische Synapse zwischen Tumorzelle und T-Zelle gebildet, wodurch der maligne Tumor für das Immunsystem zugleich sichtbar und direkt zerstörbar wird.

In der Phase-III-Studie IMCgp100-202 mit 378 an einem metastasierten Aderhautmelanom Erkrankten, die therapienativ waren, wurde Tebentafusp mit einer Therapie nach Wahl der Prüferärztinnen bzw. -ärzte (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin, off-label) verglichen. Im Verhältnis 2:1 randomisiert wurde die Medikation bis zum Progress oder zum Auftreten unzumutbarer Toxizität verabreicht [Nathan P et al. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196-206]. Bereits nach der ersten Interimsanalyse der Studie mit einem medianen Follow-up von 14,1 Monaten war die geschätzte mediane Gesamtüberlebenszeit unter Tebentafusp signifikant länger als unter der Vergleichstherapie (21,7 vs. 16,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,51; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,37–0,71; $p < 0,0001$). Auch das geschätzte progressionsfreie Überleben war unter Tebentafusp signifikant länger (3,3 vs. 2,9 Monate; HR 0,73; 95%-KI 0,58–0,94; $p = 0,01$).

Mit 89% kam es in der Studie IMCgp100-202 am häufigsten zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), meist aber mit mildem Verlauf (Grad 1/2), nur selten kam es CRS-bedingt zum Therapieabbruch (1,2%).

Thomas Meißner/red.