

26. Februar 2018

Brentuximab Vedotin in der Therapie des CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphoms

Seit Dezember 2017 erweitert Brentuximab Vedotin (Adcetris®) das Therapiespektrum für erwachsene Patienten mit CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung. Damit kann das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat nach dem Hodgkin Lymphom und dem sALCL in einer dritten Indikation eingesetzt werden. Für die zulassungsrelevante Phase-3-Studie ALCANZA (1) wurde in Zusammenarbeit mit Behörden und Lymphom-Experten ein neuer Endpunkt entwickelt, der die objektive Ansprechrates über mindestens 4 Monate (ORR4) erfasst. Diese verbesserte sich signifikant bei 56,3% der Patienten unter Adcetris® gegenüber 12,5% im Kontrollarm, wie auf einer Pressekonferenz von Takeda beim Deutschen Krebskongress (DKK) in Berlin vorgestellt wurde.

Neuer primärer Endpunkt ORR4 orientiert am medizinischen Bedarf

In fortgeschrittenen Stadien eines CTCL ist meist eine systemische Therapie indiziert (2). Bei den aktuellen systemischen Therapien liegt die objektive Ansprechrates (ORR) bei 30-40% (3-6) und bis zur nächsten Behandlung vergehen median weniger als 4 Monate (7). In Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden und Lymphom-Experten wurde der neue Endpunkt ORR4 entwickelt, der nicht nur das Therapieansprechen, sondern auch dessen Dauer erfasst (1). „Eine Ansprechdauer von 4 Monaten oder länger ist für das CTCL klinisch relevant“, so PD Dr. Chalid Assaf aus Krefeld. Die ORR4 wird mit dem Global Response Score (GRS) gemessen, einer unabhängigen Erfassung der Hautbeteiligung mittels Modified Severity Weight Assessment Tool (mSWAT), der radiologischen Beurteilung von Lymphknoten und inneren Organen und einer Blutuntersuchung (zirkulierende Sézary-Zellen). Die ORR4 berücksichtigt ein partielles oder komplettes Ansprechen nur bei einer Dauer von mindestens 4 Monaten (1,4).

Zulassungsstudie: Signifikante Verbesserungen in untersuchten Endpunkten

In der internationalen randomisierten offenen Phase-3-Studie ALCANZA erhielten 131 Patienten mit CD30-positivem primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) oder Mycosis fungoides (MF) entweder Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg i.v. alle 3 Wochen für bis zu 16 Zyklen) oder eine Standardtherapie mit Methotrexat oder Bexaroten. Den primären Endpunkt ORR4 erreichten 56,3% der mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten gegenüber 12,5% im Kontrollarm.

„Äußerlich zeigten sich die Verbesserungen unter anderem in einer gut sichtbaren Reduktion der Hautsymptome, was auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einherging“, ergänzte Assaf. Signifikante Verbesserungen erreichten die Patienten auch in den untersuchten sekundären Endpunkten, dem kompletten Ansprechen (CR), dem progressionsfreien Überleben (PFS) und der symptombedingten Belastung. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen jeden Grades gehörte die periphere Neuropathie, die sich bis zur letzten Untersuchung bei 82% der Betroffenen besserte oder ganz zurückbildete (Details zum CTCL und zu den Studiendaten siehe Factsheet) (1).

Zielgerichteter Wirkmechanismus bei CD30-positivem CTCL

Die Wirkung von Brentuximab Vedotin bei einigen CTCL-Entitäten beruht auf deren Expression des Oberflächenproteins CD30. Dies wird beim pcALCL und bei lymphomatoider Papulose (LyP) auf >70%, bei MF und Sézary Syndrom (SS) auf 10-15% der Zellen exprimiert (8-13). Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat dockt gezielt an CD30-positive Zellen an und setzt erst intrazellulär das bis dahin stabil über einen Linker gebundene Monomethyl-Auristatin E frei. Das Toxin hemmt die Zellteilung durch Zerstörung der Mikrotubuli des Spindelapparates und führt zur Apoptose (Details zum Wirkmechanismus siehe Factsheet) (14,15).

Fazit für die Praxis

„Die ALCANZA-Studie ist ein bedeutender Schritt für die Therapie des CTCL und hat die Behandlungsmöglichkeiten beträchtlich erweitert. Zum einen gibt es einen neuen und am medizinischen Bedarf orientierten primären Endpunkt. Zum anderen ist nun eine neue Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit CD30-positivem CTCL verfügbar, bei denen eine vorangegangene Therapie nicht oder nur zeitlich begrenzt angesprochen hat“ so das Fazit von Assaf.

Quelle: Takeda

Literatur:

- (1) Prince HM et al. *Lancet* 2017;390(10094):555-566
- (2) Dippel E et al. *S2k-Leitlinie Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016; AWMF online Stand 08/2017: 1-32*
- (3) Scarisbrick JJ. *Curr Opin Oncol* 2016;28:384-389
- (4) Olsen EA et al. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-3115
- (5) Piekarczyk RL et al. *J Clin Oncol* 2009;27:5410-5417
- (6) Duvic M et al. *Blood* 2015; 125:1883-1889
- (7) Hughes CF et al. *Blood* 2015;125:71-81
- (8) Kim YH et al. *J Clin Oncol* 2015;33:3750-3758
- (9) Sabbatini E et al. *Haematologica* 2013;98: e81-2
- (10) Talpur R et al. *J Invest Dermatol* 2006;126:575-583
- (11) Willemze R et al. *Blood* 2005;105:3768-3785
- (12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). T-cell Lymphomas. Version 2.2017. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf. Last accessed 04/03/17.
- (13) Edinger JT et al. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1860-1868
- (14) Francisco JA et al. *Blood* 2003;102:1458-1465
- (15) Fachinformation Adcetris®, Stand 12/2017