

11. November 2020

Mogamulizumab: Erste zielgerichtete Therapie bei kutanen T-Zell-Lymphomen

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) zählen zu den seltenen Erkrankungen. Mit einem Anteil von ca. 65% sind die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS) unter den CTCL am häufigsten vertreten. Für Patienten mit diesen beiden Subtypen steht in Deutschland seit Juni 2020 mit dem spezifischen Antikörper Mogamulizumab (Poteligeo®) erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Überlegenheit im Vergleich zu Vorinostat bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem MF oder SS in der klinischen Studie MAVORIC nachgewiesen wurden. Je nach Grad der Blutbeteiligung werden in der MF/SS-spezifischen TNMB-Klassifikation die Klassen B0 (keine Tumorlast), B1 (geringe Tumorlast) und B2 (hohe Tumorlast) unterschieden.

CTCL sind eine diagnostische Herausforderung, da die Symptome sehr unspezifisch sind und häufig nicht erkannt werden. Das zeigt u.a. die PROCLIP*-Studie (1), in die 348 Patienten mit bestätigter MF eingeschlossen waren. Die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung betrug im Median 36 Monate. 20,7% der Patienten hatten bei der Erstdiagnose bereits eine B1-Blutbeteiligung, berichtete Prof. Jan Nicolay, Mannheim. Hier bestehe dringender Handlungsbedarf, da eine frühe Therapie ganz entscheidend für die Prognose sei. Das Problem liegt Nicolay zufolge am Fehlen eindeutiger diagnostischer Marker für die CTCL. Die Diagnose stützt sich allein auf das klinische Erscheinungsbild, die Histologie, die Immunhistologie sowie molekularbiologische Untersuchungen. Ein wichtiger Ansatz um die Diagnosestellung zu verkürzen, ist laut Nicolay die Sensibilisierung der niedergelassenen Hautärzte für die Diagnose und eine gute Vernetzung mit Experten.

Für die Behandlung kutaner Lymphome gibt es etablierte topische und systemische Therapien, die stadiengerecht eingesetzt werden. Die erste zielgerichtete Therapie der CTCL ermöglicht der spezifisch gegen das Oberflächenmolekül CCR4 (Chemokinrezeptor 4) gerichtete Antikörper Mogamulizumab. Das molekulare Target CCR4 wird auf kutanen T-Zell-Lymphomen überexprimiert und ermöglicht den Lymphozyten vom Blut in die Haut einzuwandern. Mogamulizumab bindet mit dem Antigen-bindenden Teil an CCR4 und mit dem Fc-Teil an NK(natural killer)-Zellen, welche die malignen T-Zellen abtöten. CCR4 wird gleichzeitig auf regulatorischen T-Zellen (Tregs) exprimiert. Diese Tregs können eine gegen die maligne T-Zelle gerichtete Immunantwort blockieren. Somit schlägt der Antikörper gleich „zwei Fliegen mit einer Klappe“, sagte Nicolay. Die Zahl der malignen Zellen wird reduziert und die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort wird hochgefahren.

Die MAVORIC-Studie (2) ist die bisher größte multinationale, randomisierte Phase-III-Studie zur systemischen CTCL-Therapie und bestätigt die Effektivität von Mogamulizumab sowie die Überlegenheit gegenüber Vorinostat. Eingeschlossen wurden 372 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem CTCL, bei denen Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) histologisch bestätigt wurde und die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das durch Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat um mehr als das Doppelte verlängert werden konnte (7,7 Monate vs. 3,1 Monate, HR [95 % KI] = 0,53 (0,41–0,69) $p < 0,0001$). Die meisten Patienten hatten unter Mogamulizumab eine Remission erreicht, sagte Nicolay. Insbesondere in den Kompartimenten Haut und Blut war das Ansprechen signifikant höher als unter Vorinostat (42% vs. 16%; $p = 0,003$; bzw. 68% vs. 19%; $p < 0,0001$). Zu den am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen Pneumonie, Fieber, Reaktion im

Zusammenhang mit einer Infusion und Zellulitis.

Eine Post-hoc-Analyse (3) hat ergeben, dass das PFS stabil über einen längeren Zeitraum mit Mogamulizumab besser ist als mit Vorinostat. Zusätzlich wurden in dieser Analyse auf Basis einer Blut-Klassifizierung die Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab mit Vorinostat verglichen. Je nach Grad der Blutbeteiligung werden dabei in der MF/SS-spezifischen TNMB-Klassifikation die Klassen B0 (keine Tumorlast), B1 (geringe Tumorlast) und B2 (hohe Tumorlast) unterschieden. Es stellte sich heraus, dass insbesondere Patienten mit einer Blutbeteiligung (B1/B2) von Mogamulizumab profitieren. Bei ihnen war das PFS im Mogamulizumab-Arm noch deutlicher verlängert ist als im Gesamtkollektiv.

Prof. Chalid Assaf, Krefeld, erinnerte, dass CTCL mit Juckreiz, Schlaflosigkeit und sichtbaren Hautveränderungen verbunden sind, die zu sozialer Isolation führen können. In Frühstadien seien topische Therapien und Lichttherapien zwar gut wirksam, doch führt keine der bisher verfügbaren Therapien zur Heilung. Die Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie (time to next treatment) liegt durchschnittlich bei 5,4 Monaten. In der Regel sei die therapiefreie Zeit jedoch noch kürzer, da die allogene Stammzelltransplantation dabei mit eingerechnet wurde. Ziel der CTCL-Therapie sei daher die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Nach Einschätzung von Nicolay ist die zielgerichtete Therapie die Zukunft in der Behandlung kutaner Lymphome – auch in Kombination mit bereits etablierten Therapien.

*PROCLIP (PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index)

Dr. Anita Schweiger

Quelle: Pressekonferenz anlässlich des Launches von Poteligeo[®] in Deutschland. 6.11.2020; Veranstalter: Kyowa Kirin

Literatur:

(1) Scarisbrick JJ et al. Br J Dermatol . 2019 Aug;181(2):350-357. doi: 10.1111/bjd.17258.Epub 2018 Nov 25

(2) Kim YH et al. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192-1204

(3) Scarisbrick J et al. Efficacy and Safety of Mogamulizumab by Patient Blood Classification. Abstract from 16th European Association of Dermato Oncology Congress. 2020;1-4