

LIEBE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN,

ich freue mich, Ihnen heute die erste Ausgabe von ONKOLOGIE *hautnah* präsentieren zu können. Mit dieser Publikation stellen wir Ihnen ein „Wrap-up“ der wichtigsten Fakten zu den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) bereit. Zudem möchten wir Sie über das Prinzip der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und die klinischen Daten zu dieser Therapie sowie die kürzlich aktualisierte S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ informieren.

Vielleicht kennen Sie es aus eigener Erfahrung: Die Diagnose und Therapie von MF und des SS bedeutet für Ärzte und Patienten gleichermaßen eine große Herausforderung. Die Seltenheit und das vielgestaltige Erscheinungsbild der CTCL sowie die Fähigkeit insbesondere der MF zur Imitation benignen Dermatosen, die ihr die Bezeichnung „dermatologisches Chamäleon“ eingebracht hat, kann dazu führen, dass Patienten erst nach mehreren Jahren erfahren, dass sie an einer malignen Erkrankung leiden.¹⁻³

Wegen der belastenden Symptomatik und der Ungewissheit angesichts ihrer Erkrankung können die Patienten bereits in der Zeit vor der Diagnose stark an Lebensqualität einbüßen – bei Fortschreiten der Erkrankung und infolge des Wissens um ihre schwerwiegende Diagnose dann umso mehr.⁴ Zudem ist ihre seltene Erkrankung für viele Patienten schwer zu verstehen und anzunehmen. Der Begriff „Lymphom“ ist nicht geläufig und wird, wenn überhaupt, nicht mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht, die sich auf der Haut zeigt. Und für die Patienten ist es belastend zu erfahren, dass sie nicht an einer gutartigen entzündlichen Dermatose, sondern an einer seltenen Form von Hautkrebs leiden.

Neben der sicheren und frühen Diagnose, die die Prognose entscheidend beeinflusst,⁵ ist es unsere Aufgabe als Ärzte, unseren Patienten mit individuell angepassten Therapien die Angst vor der Erkrankung zu nehmen, den Krankheitsprogress aufzuhalten und die Lebensqualität zu verbessern. Am besten können wir dieser Aufgabe in interdisziplinären Teams und durch unser Wissen um geeignete patientenindividuelle Therapien gerecht werden. Seit einiger Zeit steht mit dem Anti-C-C-Chemokinrezeptor-Typ-4 (CCR4)-Antikörper Mogamulizumab eine zielgerichtete, nicht-chemotherapeutische Option als systemische Zweitlinientherapie zur Verfügung.⁶ Die lang anhaltende Wirksamkeit in den verschiedenen



Prof. Dr. Claus-Detlev Klemke,
Karlsruhe

Kompartimenten, auch in dem für die Lebensqualität der Patienten so wichtigen Hautkompartiment, in Verbindung mit dem gut handhabbaren Sicherheitsprofil eröffnen uns als Ärzten neue therapeutische Optionen und unseren Patienten, die zuvor eine systemische Therapie erhalten haben, neue Chancen.⁷

1. National Organization for Rare Disorders: Cutaneous T-Cell Lymphomas. Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cutaneous-t-cell-lymphomas/>. Letzter Zugriff: 08.03.2022.
2. Dummer R et al. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:61.
3. CL Foundation: A Patient's Guide. Verfügbar unter: https://www.clfoundation.org/sites/default/files/2018-04/a_patients_guide.pdf. Letzter Zugriff: 07.03.2022.
4. Demierre MF et al. Cancer. 2006;107(10):2504–2511.
5. Krejsgaard T et al. Semin Immunopathol. 2017;39(3):269–282.
6. Fachinformation POTELIGE®, Stand: April 2022.
7. Kim YH et al. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192–1204.

MYCOSIS FUNGOIDES UND SÉZARY-SYNDROM

ALLGEMEINES

Als kutanes T-Zell-Lymphom (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) wird eine seltene heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen bezeichnet, die durch die Lokalisation maligner T-Lymphozyten in der Haut gekennzeichnet sind.^{1,2} Die malignen T-Zellen können sich aber auch ins Blut, in die Lymphknoten und die viszerale Organe ausbreiten, was die Prognose deutlich verschlechtert.^{1,3} Die Inzidenz des CTCL wird in Deutschland auf 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt, wobei sie mit zunehmendem Alter steigt.⁴ Die Mehrheit der Patienten ist bei der Diagnose zwischen 50 und 70 Jahre alt und männlichen Geschlechts (Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen).⁵

KLINIK, DIAGNOSE UND PROGNOSE

Das Erscheinungsbild der CTCL ist vielschichtig: Vor allem im Anfangsstadium kann es gutartige Dermatosen wie chronisches Ekzem, allergische Kontaktdermatitis oder Psoriasis imitieren.^{1,6} Deshalb kann es bis zu einer bestätigten Diagnose lange dauern – durchschnittlich zwischen 2 und 7 Jahren.⁶ Eine möglichst frühe CTCL-Diagnose ist jedoch wichtig, da sich die Prognose bei fortschreitender Erkrankung und in späten Krankheitsstadien verschlechtert. Patienten mit einem CTCL im Spätstadium haben üblicherweise eine mittlere Lebenserwartung von weniger als 4 Jahren – dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose.³ Die sichere Diagnose des CTCL bedarf eines interdisziplinären Teams und es sind, neben der Inspektion des gesamten Hautorgans und der klinischen Untersuchung u. a. aller hautnahen Lymphknotenstationen, (immun)histologische und molekularbiologische Untersuchungen eines Hautbiopsats unerlässlich.^{1,4,5} Bei ungewöhn-

lichen Verläufen entzündlicher Dermatosen oder bei Therapieresistenz sind eine Hautbiopsie und ggf. auch erneute Hautbiopsien im Verlauf sehr wertvoll, um ein CTCL nicht zu übersehen.

MYCOSIS FUNGOIDES UND SÉZARY-SYNDROM

Die häufigste CTCL-Form ist die Mycosis fungoides (MF), die durch vielgestaltige Hautmanifestationen (Flecken, Plaques, Tumore und Erythrodermie) sowie einen indolenten Verlauf gekennzeichnet ist und vor allem im Anfangsstadium u. a. einem Ekzem oder einer Psoriasis ähneln kann.^{1,5,6} Aber bei etwa einem Drittel der Patienten ist die Erkrankung progredient und entwickelt sich dann häufig langsam vom Patchstadium zum Stadium mit infiltrierten Plaques und schließlich zu einer Erkrankung im Tumorstadium.⁷ Während dieser Entwicklung kann es zu einer extrakutanen Beteiligung kommen, die das Gesamtüberleben drastisch reduziert.⁸ Nur etwa die Hälfte der Patienten mit MF/SS im fortgeschrittenen Stadium überleben 5 Jahre.⁹ Das Sézary-Syndrom (SS) ist eine seltene und noch aggressivere Form des CTCL und zeichnet sich durch die Trias von Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und signifikanter Blutbeteiligung, d. h. dem Auftreten von malignen T-Zellen (sog. Sézary-Zellen) im Blut, aus.⁵ Die Überlebenszeit nach der Diagnose beträgt im Allgemeinen ≤ 5 Jahre.⁸ Beide CTCL-Subtypen wirken sich signifikant und dauerhaft auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten aus, verursacht durch chronische Hautveränderungen mit hartnäckigem Juckreiz, Schmerzen, wiederkehrenden Infektionen und entstellenden Läsionen sowie Schlafstörungen und psychosozialen Problemen.^{10,11}

BLUTBETEILIGUNG

Die Bestimmung der Bluttumorlast wird nicht nur beim SS, sondern auch bei der MF im Rahmen der Diagnostik in allen Stadien empfohlen – laut aktueller S2k-Leitlinie mittels FACS-Analyse/Durchflusszytometrie zur Bestimmung der CD4+CD7- und CD4+CD26-Zellen.⁴ Sie ist essenziell für das Staging und die Prognose der Patienten und wichtig für die Entscheidung, ob bei einem MF-Patienten lokale Therapieansätze infrage kommen, oder ob sich maligne T-Zellen bereits im Blut befinden und sich die Erkrankung, wie beim SS, nur mit einer systemischen Therapie behandeln lässt.^{4,8} Bei beiden CTCL-Formen ist das Blut-Staging ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Progressionsrisiko sowie ein reduziertes Überleben.⁸

THERAPIE(ZIELE)

Für die Therapie stehen topische und systemische Ansätze zur Verfügung. Mit der S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wurde 2021 eine aktualisierte Empfehlung herausgegeben, die auch die zielgerichtete Antikörpertherapie berücksichtigt.⁴ Das Ziel der Therapie bei MF und SS liegt in der Induktion einer Remission in allen von der Erkrankung betroffenen Kompartimenten (Haut, Blut, Lymphknoten und viszerale Organe), der Linderung krankheitsbedingter Symptome mit einer Verbesserung der Lebensqualität, der Verhinderung der Progression zu weiter fortgeschrittenen Stadien – und das bei Vermeidung behandlungsbedingter Toxizitäten.^{12,13}

1. National Organization for Rare Disorders: Cutaneous T-Cell Lymphomas. Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cutaneous-t-cell-lymphomas/>. Letzter Zugriff: 15.03.2022.
2. Kim EJ, et al. J Clin Invest. 2005;115(4):798-812.
3. Krejsgaard T, et al. Semin Immunopathol. 2017;39(3):269-282.
4. Dippel E, et al. S2k – Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82 – C86) Stand: 30.06.2021. Erhältlich bei https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2021-12.pdf. Letzter Zugriff: 15.03.2022.
5. Dummer R, et al. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):61.
6. CL Foundation: A Patient's Guide. Verfügbar unter: https://www.clfoundation.org/sites/default/files/2018-04/a_patients_guide.pdf. Letzter Zugriff: 15.03.2022.
7. Agar N, et al. J Clin Oncol. 2010;28(31):4730-4739.
8. Vermeer MH, et al. Br J Dermatol. 2021;185(1):19-25.
9. Scarisbrick JJ, et al. J Clin Oncol. 2015;33(32):3766-3773.
10. Demierre MF, et al. Cancer. 2006;107(10):2504-2511.
11. Scarisbrick JJ, et al. Br J Haematol. 2021;192(4):683-696.
12. Shalabi D, et al. Chinese Clin Oncol. 2019;8(1):11.
13. Hristov AC, et al. Am J Hematol. 2019;94(9):1027-1041.

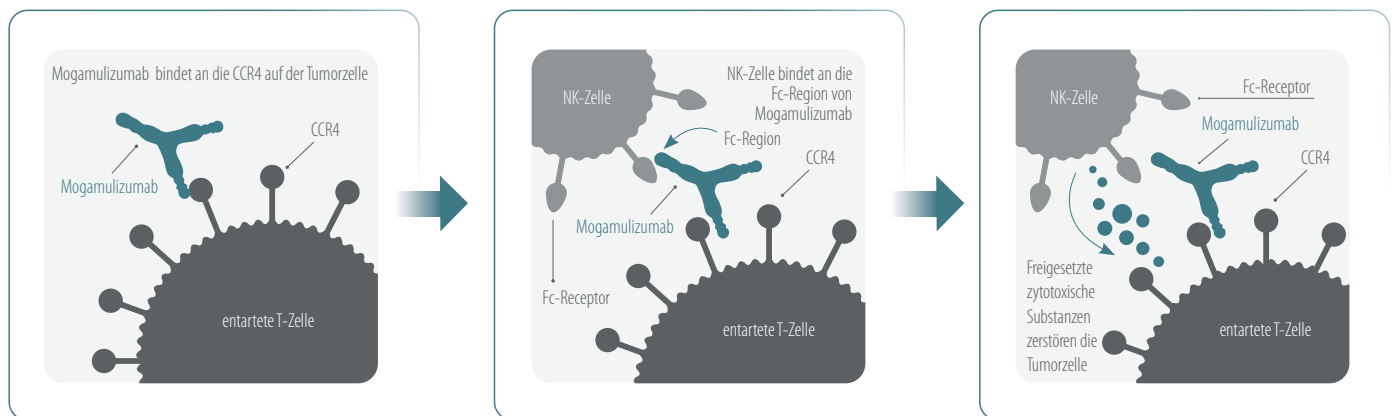
MOGAMULIZUMAB: CCR-4 ALS TARGET FROM BENCH TO BEDSIDE

Die Immunpathologie der Mycosis fungoides (MF) und des Sézary-Syndroms (SS) ist komplex. Zunehmende Erkenntnisse zur Tumormikroumgebung haben jedoch gezeigt, dass der C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4) eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und dem Fortschreiten dieser CTCL-Subtypen spielt.¹ CCR4 wird vor allem auf TH2-Zellen, kutanen Lymphozytenantigen(CLA)-positiven „Skin-homing“-T-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen (TReg) exprimiert und orchestriert durch die Interaktion mit seinen Chemokin-Liganden CCL17 („thymus- and activation-regulated chemokine“) und CCL22 („macrophage-derived chemokine“) die Migration und das „Homing“ von T-Zellen.

Bei T-Zell-Neoplasien wie der MF und dem SS ist CCR4 häufig überexprimiert und führt zur Migration von malignen CCR4-exprimierenden T-Zellen in die Haut und zur Rekrutierung von CCR4-exprimierenden TReg in die Tumormikroumgebung.^{1,2} Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren verschiedene CCR4-gerichtete Therapien wie Chemotoxine, CCR4-gerichtete chimäre Antigenrezeptor-modifizierte T-Zell-Therapien und „Small molecule“-CCR4-Antagonisten evaluiert.¹ Mogamulizumab ist der erste rekombinante, humanisierte, defucosylierte monoklonale Anti-CCR4-Antikörper seiner Klasse, der seit 2020 als Therapieoption für erwachsene MF-/SS-Patienten nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung steht.^{1,3}

DAS BESONDERE: Die Wirkweise von Mogamulizumab ist nicht-chemotherapeutisch, vielmehr zielt sie auf die Nutzung der körpereigenen Immunantwort ab. Mogamulizumab bindet mit hoher Affinität an CCR4 und löst über eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität („antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity“, ADCC) eine potente Anti-Tumor-Antwort aus.¹ Durch die Defucosylierung (Reduzierung des Fucosegehalts) von Mogamulizumab wird die Bindungsaktivität des Antikörpers an die Effektorzellen signifikant erhöht, wodurch die ausgelöste ADCC deutlich gesteigert wird.⁴

WIRKMECHANISMUS VON MOGAMULIZUMAB^{3,5,6}



© Kyowa Kirin GmbH

ANWENDUNGSGEBIETE

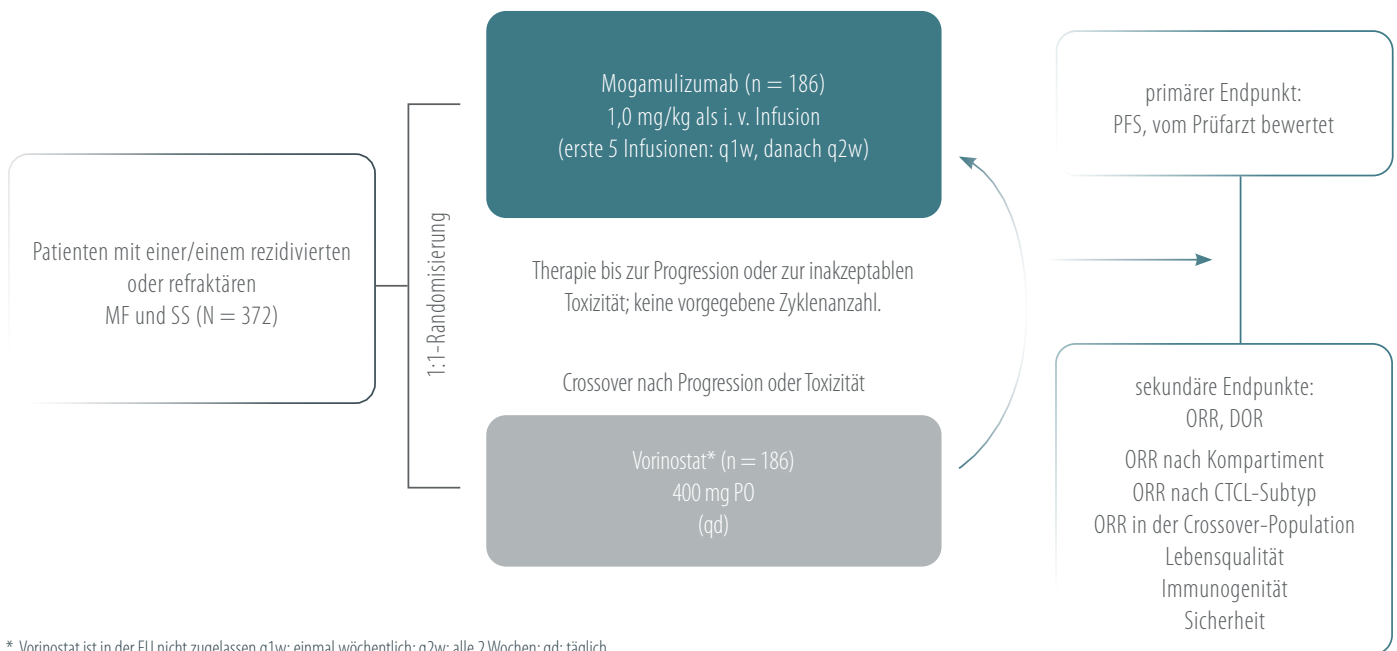
Mogamulizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF und SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.³

MAVORIC-ZULASSUNGSSTUDIE

STUDIENDESIGN UND ENDPUNKTE

Im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, open-label, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie MAVORIC wurden insgesamt 372 Patienten in den Mogamulizumab-Arm (n = 186) bzw. den Vorinostat-Arm (n = 186; Vorinostat ist in der EU nicht zugelassen) randomisiert. Damit stellt die Studie die bisher größte randomisierte Phase-III-Studie zur systemischen Therapie der MF und des SS dar. Patienten mit Progression oder Unverträglichkeit unter Vorinostat-Therapie war ein Crossover zu Mogamulizumab erlaubt. Um einen möglichen Bias in dieser offenen Studie auszuschließen, wurden die Ergebnisse zusätzlich zur Prüfarzt-Bewertung durch ein unabhängiges Review-Komitee beurteilt.⁵

MAVORIC: STUDIENDESIGN⁵



* Vorinostat ist in der EU nicht zugelassen q1w: einmal wöchentlich; q2w: alle 2 Wochen; qd: täglich

BESONDERHEITEN DER MAVORIC-STUDIE

MAVORIC ist die erste CTCL-Studie, bei der das progressionsfreie Überleben (PFS) als primärer Endpunkt gewählt wurde.⁵ In internationalen Konsensus-Leitlinien (International Society for Cutaneous Lymphomas [ISCL], United States Cutaneous Lymphoma Consortium [USCLC], Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [CLTF der EORTC]) wird dieser Parameter als geeigneter primärer Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie beim CTCL akzeptiert und empfohlen.⁷

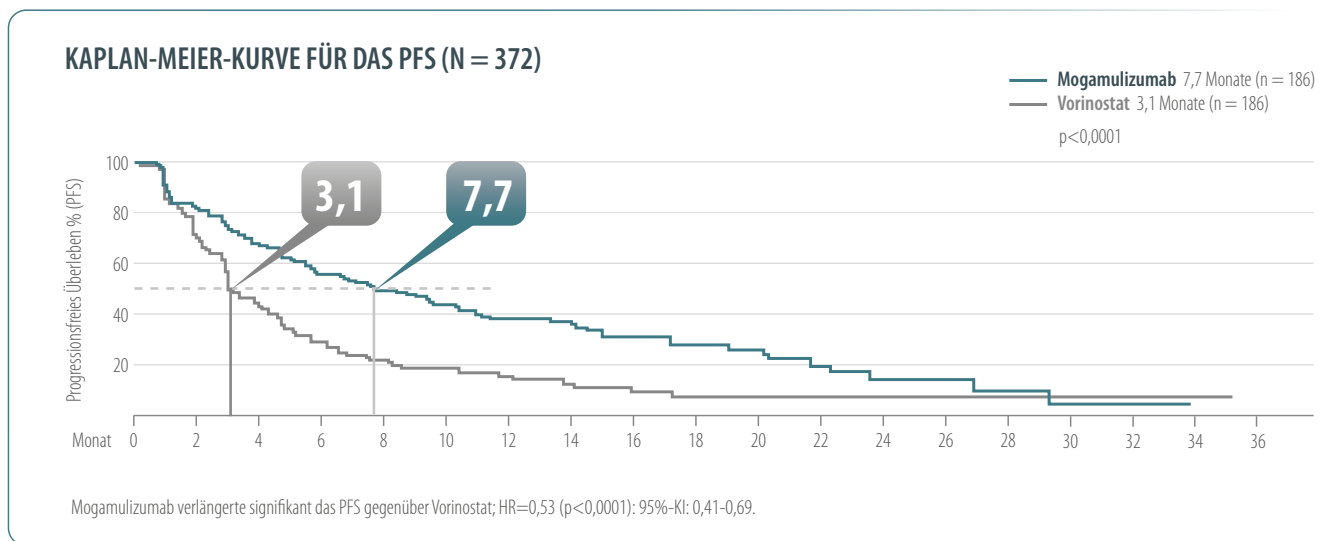
Im Unterschied zu anderen CTCL-Studien, in denen z. T. ausschließlich das Ansprechen in der Haut bewertet wird, wurde in der MAVORIC-Studie das Ansprechen in jedem Kompartiment (Haut, Blut, Lymphknoten und viszerale

Organe) untersucht und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung in nur einem der Kompartimente wurden bei der Bestimmung von objektiver Ansprechrates (ORR) und PFS bereits als progredient gewertet.^{5,8}

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

Das PFS (primärer Endpunkt, Prüfarzt-beurteilt) wurde durch Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat signifikant verlängert. Dabei konnte das mediane PFS mehr als verdoppelt werden, d. h., die Patienten lebten unter der Antikörpertherapie mehr als doppelt so lange ohne Fortschreiten der Erkrankung wie unter der Vergleichstherapie (7,7 vs. 3,1 Monate; HR = 0,53; 95 % CI 0,41; 0,69; p < 0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos um 47 %.⁵

MAVORIC: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (PRIMÄRER ENDPUNKT)⁵



THERAPIEANSPRECHEN, ANSPRECHDAUER UND ZEIT BIS ZUR NÄCHSTEN THERAPIE

Die ORR (sekundärer Endpunkt, Prüfarzt-beurteilt) wurde durch Mogamulizumab signifikant verbessert (28 % vs. 5 %; $p < 0,0001$). Dabei war das Ansprechen auf Mogamulizumab unabhängig von der vorausgegangenen Therapie (inkl. Histon-Deacetylase-Inhibitoren). Patienten, die aufgrund einer Progression oder des Auftretens einer inakzeptablen Toxizität vom Vorinostat zum Mogamulizumab-Therapiearm gewechselt waren (Crossover), erreichten eine ORR von 31 % ($n = 41/133$). Auch die kompartimentspezifische ORR (Haut, Blut, Lymphknoten) wurde durch Mogamulizumab signifikant verbessert (das Ansprechen im Kompartiment „viszerale Organe“ konnte aufgrund begrenzter Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit viszeraler Beteiligung nicht bewertet werden).⁵

Auf Besonderheiten der kompartimentspezifischen Ansprechzeiten wird in der Folgeausgabe dieser Schriftreihe eingegangen (erscheint voraussichtlich Q4 2022). Die mediane Ansprechdauer (DOR, sekundärer Endpunkt) war bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, 54 % länger als bei Patienten, die Vorinostat erhielten: 14,1 (IQR 9,4; 19,2) vs. 9,1 Monate (IQR 4,7; nicht abschätzbar). Verbesserungen durch die Antikörpertherapie in Bezug auf die ORR und DOR wurden sowohl bei den Patienten mit MF als auch SS über alle Krankheitsstadien hinweg beobachtet.⁵ Auch die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) wurde unter Mogamulizumab signifikant im Vergleich zu Vorinostat verlängert (11,0 vs. 3,5 Monate; $p < 0,0001$).⁹

MAVORIC: GESAMTANSPRECHEN (SEKUNDÄRER ENDPUNKT)⁵

ORR^a und DOR^b in Patienten-Subgruppen

	Mogamulizumab	Vorinostat
ORR^a, n/N (%)	28 (52/186)	4,8 (9/186)
Mycosis fungoides ^c	21,0 (22/105)	7,1 (7/99)
Sézary-Syndrom ^d	37,0 (30/81)	2,3 (2/87)
Frühstadium (IB or IIA)	19,4 (7/36)	10,2 (5/49)
Fortgeschrittenes Stadium (IIB–IV)	45/150 (30,0)	2,9 (4/137)
DOR^b, median, Monate (IQR)	14,1 (9,4–19,2)	9,1 (4,7–NE)
Mycosis fungoides	13,1 (4,7–18,0)	9,1 (5,6–NE)
Sézary-Syndrom	17,3 (9,4–19,9)	6,9 (6,9–6,9)
ORR nach Crossover, n/N (%)	31,0 (41/136)	

a Definiert als komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR), als zusammengesetztes Ergebnis aus Messungen in den einzelnen Kompartimenten (Haut, Blut, Lymphknoten, viszerale Organe).

b Definiert als Zeit vom ersten Erreichen eines Gesamtansprechens bis zur Progression oder zum Tod.

c $p = 0,004$

c $p < 0,0001$

LEBENSQUALITÄT UND SYMPTOMATIK

Mogamulizumab zeigte eine schnelle und signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Besserung der Symptomatik im Vergleich zu Vorinostat. Schon nach 3 Zyklen zeigten sich im Vergleich zu Vorinostat signifikant bessere Therapieeffekte durch Mogamulizumab in den Domänen „Belastung durch Symptome“, „funktionale Belastung“ und „emotionale Belastung“ des Skindex-29 sowie in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „funktionales Wohlbefinden“ und „emotionales Wohlbefinden“ des FACT-G. Ab Zyklus 3 zeigten mehr als 60 % der Mogamulizumab-Patienten eine Verbesserung der Symptomatik (beurteilt mittels Skindex-29). In Zyklus 11 waren es sogar über 80 % der Patienten und damit signifikant mehr als unter Vorinostat (Mogamulizumab: 84,1 %; Vorinostat: 50 %; $p=0,04$; beurteilt mittels Skindex-29).¹⁰

SICHERHEITSPROFIL

Mogamulizumab wies eine gute Verträglichkeit und ein handhabbares Sicherheitsprofil auf.^{5,11} Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren eine Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion und Arzneimitteloxanthem.³ Infusionsreaktionen waren meist auf die ersten Infusionen beschränkt (Aufreten bei der ersten oder den ersten beiden Infusionen, während oder kurz nach der Infusion, innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung), wiesen hauptsächlich Schweregrad 1 oder 2 auf und waren mit Standardprotokollen behandelbar, es gab jedoch einige Berichte über schwere Reaktionen (Grad 3).³ Arzneimitteloxantheme wiesen in den meisten Fällen Schweregrad 1 oder 2 auf.⁵ Bei Patienten, die Mogamulizumab erhielten, sind Fälle von Medikamentenausschlag aufgetreten, von denen

einige schwer und/oder schwerwiegend waren.³ In der MAVORIC-Studie setzten 80 % der Patienten nach Abklingen der Reaktion die Antikörpertherapie für mehr als 6 Monate fort.⁵ Bei SS Patienten, die ein Arzneimitteloxanthem unter Mogamulizumab entwickelten, wurde ein Trend für ein besseres Therapieansprechen im Vergleich zu Patienten ohne Hautausschlag beobachtet.¹²

MAVORIC-POST-HOC-ANALYSEN UND REAL WORLD DATA

ANTWORTEN AUF WICHTIGE FRAGEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

IST MOGAMULIZUMAB AUCH BEI MF IM FRÜHSTADIUM EFFEKTIV UND VERTRÄGLICH?

In einer Post-hoc-Analyse von TTNT, ORR und kompartimentspezifischem Ansprechen, in die 85 MF-Patienten der MAVORIC-Studie mit weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien (IB/IIA) einfließen, wurde auch für diese Subgruppe ein bedeutsamer klinischer Benefit von Mogamulizumab nachgewiesen. In puncto Verträglichkeit unterschied sich diese Patientengruppe nicht von der Gesamtpopulation.¹³

WIRD DIE WIRKSAMKEIT VON MOGAMULIZUMAB DURCH DAS AUSMASS DER BLUTTUMORLAST BEEINFLUSST?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Patienten der MAVORIC-Studie in einer Post-hoc-Analyse gemäß der Höhe der Blut tumorlast (B0, B1 und B2) stratifiziert. Es zeigte sich, dass Patienten mit geringer Blut tumorlast (B0) vergleichbar gute Ergebnisse wie die Vorinostat-Patienten erzielten. Bei steigender Blut tumorlast

(B1/B2) wurden mit Mogamulizumab sogar noch bessere Ergebnisse erreicht als bei den Patienten in der Vorinostat-Gruppe. Bezüglich der Verträglichkeit wurden keine Unterschiede beobachtet.¹⁴

IST MOGAMULIZUMAB AUCH IN DER LANGZEIT-THERAPIE EFFEKTIV UND VERTRÄGLICH?

Vor dem Hintergrund erfolgversprechender Daten zur Langzeittherapie mit Mogamulizumab, z.B. als Erhaltungstherapie nach Low-Dose Total Skin Electron Beam Therapy (LD-TSEBT)¹⁴, stellt sich die Frage der langfristigen Verträglichkeit der Antikörpertherapie. Aus der finalen Sicherheitsanalyse der MAVORIC-Studie (Follow-up: 3 Jahre inkl. Primäranalyse; mediane Exposition 170 [1–1.813] Tage) ergab sich, dass die Mogamulizumab-Therapie auch bei langer Expositionsdauer verträglich ist.¹⁶ Und in einer Post-hoc-Analyse der MAVORIC-Studie wurde gezeigt, dass ein klinischer Benefit durch Mogamulizumab über lange Zeit aufrechterhalten werden kann: Patienten mit einer Therapiedauer von > 351 Tagen wiesen ein bestes Gesamtansprechen (CBR: stabile

Erkrankung [SD] + partielles Ansprechen [PR] + komplettes Ansprechen [CR]) von 95,6 % auf.¹⁷

REAL WORLD DATA: BESTÄTIGUNG VON WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT IM KLINISCHEN ALLTAG

In einer französischen retrospektiven Beobachtungsstudie wurde erstmals untersucht, ob Mogamulizumab im klinischen Alltag eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit aufweist wie in der Phase-III-Zulassungsstudie MAVORIC. In der Real-World-Studie (124 Patienten: 44 % MF; 56 % SS) wurde eine BOR (best overall response)-Rate von 58,5 % ermittelt¹⁷ – in der MAVORIC-Studie waren es 35 %.⁵ Auch bestätigte die französische Studie das günstige Sicherheitsprofil von Mogamulizumab. Vor dem Hintergrund, dass beide Studien ein vergleichbares Patientenprofil aufwiesen, kommen die Autoren zu folgendem Schluss: „... this new data underlines the value of mogamulizumab in treating these CTCL patients, whose disease causes a severe impact on their functioning, emotional and social wellbeing.“¹⁸

REFERENZEN

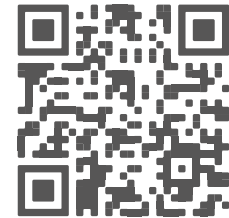
1. Nicolay JP, et al. Eur J Immunol. 2021;51(7):1660–1671.
2. Yoshie O, Matsushima K. Int Immunol. 2015;27(1):11–20.
3. Fachinformation POTELIGE0, Stand: April 2022.
4. Yano H, et al. Clin Cancer Res. 2007;13(21):6494–6500.
5. Kim YH, et al. Lancet Oncol. 2018; 19(9): 1192–1204.
6. Duvic M, et al. Ther Adv Hematol. 2016;7(3):171–174.
7. Olsen EA, et al. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598–2607.
8. European Public Assessment Report (EPAR), EMA/698539/2018, 20.09.2018.
9. Kim YH, et al. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) 2019; Poster 231.
10. Porcu P, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(2):97–105.
11. Afifi S, et al. Expert Opin Drug Saf. 2019;18(9):769–776.
12. Musiek ACM, et al. Poster presentation at EORTC, 14–16 October 2021, Tre-P-04 (Eur J Cancer 156S1, S46).
13. Geskin LJ, et al. 2019 ASCO Annual Meeting; Abstract e19031.
14. Scarisbrick J, et al. 16th EADO Virtual Congress 2020; Poster P138.
15. Fong S, et al. Adv Radiat Oncol. 2020;6(3): 100629.
16. Kim Y, et al. 16th EADO Virtual Congress 2020; Poster P94.
17. Bagot M, et al. 60th ASH Annual Meeting 2018; Poster 2901.
18. Beylot-Barry M, et al. Poster presentation at EORTC, 14–16 October 2021; Tre-P-30.

S2K-LEITLINIE „KUTANE LYMPHOME“

UPDATE 2021 DER S2K-LEITLINIE EMPFIEHLT MOGAMULIZUMAB BEI MYCOSIS FUNGOIDES (MF) BEREITS AB STADIUM IB UND ALS THERAPIE BEIM SÉZARY-SYNDROM (SS)¹

Mit der S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ hat die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2021 eine aktualisierte Empfehlung herausgegeben, unter anderem unter Berücksichtigung der zielgerichteten Antikörpertherapie. Ergebnisse aus der MAVORIC-Studie unterstützten dabei die Aufnahme von Mogamulizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem SS und bei MF bereits ab Stadium IB, die mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.^{1,2}

Mehr Informationen zum Leitlinien-Update erhalten Sie hier:



AKTUELLE THERAPIE-EMPFEHLUNGEN ZU KUTANEN LYMPHOMEN DER SUBTYPEN MF UND SS, MODIFIZIERT NACH DIPPEL E et al. 2021¹

		FRÜHE MYCOSIS FUNGOIDES		FORTGESCHRITTENE MYCOSIS FUNGOIDES				SÉZARY-SYNDROM SS	
		IA	IB-IIA	IIB	III****	IVA	IVB		
FIRSTLINE*		Lokale Steroide				Lokale Steroide		ECP ggf. in Kombination mit PUVA, IFN-α und/oder Bexaroten	
		PUVA	PUVA Creme			PUVA GGF. +IFN-α / ORALEM BEXAROTEN		PUVA in Kombination mit IFN-α und/oder Bexaroten	
		UVB 311 nm				UVB 311 nm ggf. +IFN-α/Bexaroten/MTX/PUVA			
		Chlormethinhydrochlorid 0,02% Gel ^{oo}		RT für Tumoren		ECP ggf. +IFN-α/Bexaroten/MTX/PUVA	RT für Tumoren		
MOGAMULIZUMAB (nach einer vorherigen systemischen Therapie)									
SECONDLINE*		topisches BCNU/Carmustin++				+IFN-α /Bexaroten		Bexaroten	
		Bexarotengel**						Brentuximab Vedotin++	
		Imiquimod++/Resiquimod**						Niedrig dosiertes MTX	
			++					Ganzhaut-Elektronenbestrahlung	
								Doxorubicin+, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin	
								Allogene Stammzelltransplantation+++++	
								Alemtuzumab	
								Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema)	
								Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema)	
								Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema)	

REFERENZEN

^{oo} Chlormethinhydrochlorid-Gel als Lokaltherapie in allen Stadien kombinierbar * Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar ** In Deutschland nicht zugelassen *** Acitretin: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich **** Erythrodermatische MF: RT: Röntgenweichtstrahlen oder Elektronen, ggf. Photonen + Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweisen wir auf den GBA-Beschluss. ++ Off-label Anwendung +++ Mogamulizumab bevorzugt bei MF mit Blutbefund und Sézary-Syndrom ++++ Allo-SCT: reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien +++++ Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein. PUVA: Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie) UVB: UV-Strahlung im Wellenbereich von 280-315 nm RT: Radiotherapie ECP: extrakorporale Photopherese IFN: Interferon BCNU: Carmustin CHOP: C = Cyclophosphamid; H = Doxorubicin; O = Vincristin; P = Prednison MTX: Methotrexat Adaptiert nach Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Stand: 30.06.2021

Deutschland

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, www.pei.de

Poteligeo 4 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Mogamulizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Mogamulizumab in 5 ml Konzentrat. Dies entspricht 4 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Sonstige Bestandteile: Zitronensäure-Monohydrat, Glycin, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Mogamulizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Schwerwiegende Nebenwirkungen: Anzeichen einer Infusionsreaktion wie Schüttelfrost, Übelkeit oder Erbrechen, Kopfschmerz, pfeifendes Atmen, Juckreiz, Hitzegefühl, Ausschlag, Schwindel- oder Ohnmachtsgefühl oder Benommenheit, Atembeschwerden und Fieber. Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, grippeartige Symptome, Rachenentzündung oder Schluckbeschwerden, Husten, Kurzatmigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall und starkes Unwohlsein. Mögliche Anzeichen für eine beginnende schwere Hautreaktion wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wie schmerzende Haut, Juckreiz, Hautblasen, Hautausschlag oder wunder Mund. Anzeichen einer Herzerkrankung wie Brustkorbschmerz, Kurzatmigkeit, schneller oder langsamer Herzschlag, Schwitzen, Schwindelgefühl, Übelkeit oder Erbrechen, Schwäche, Ohnmachtsgefühl und Unwohlsein. Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewöhnliche Müdigkeit und/oder Muskel- oder Gelenkschmerz als Reaktion des Körpers auf die Zerstörung von Krebszellen (sogenanntes Tumorlyse-Syndrom). Bei anschließender Stammzelltransplantation kann es zur Graft-versus-Host-Reaktion kommen mit Symptomen wie Hautausschlag oder Blasenbildung, Übelkeit oder anhaltender Durchfall, Magenschmerzen oder Erbrechen, Gelenkschmerzen oder -steifigkeit, trockene oder gereizte Augen oder verschwommenes Sehen, Entzündung, Reizung oder Schmerzen im Mund, anhaltender Husten oder Atembeschwerden, Empfindlichkeit der Genitalien, Gelbsucht, dunkler Urin und Schwellungen jeder Art. Weitere Nebenwirkungen: Sehr häufig: Fehlende Energie (Ermüdung), Verstopfung, geschwollene Beine oder Fußknöchel, Kopfschmerz. Häufig: Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen), verminderte Anzahl Blutplättchen (Thrombozytopenie), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie und Leukopenie) oder verminderte Lymphozytenzahl, gestiegene Leberenzymwerte im Blutbild, Unterfunktion der Schilddrüse. Gelegentlich: Entzündung der Leber (Hepatitis). Verschreibungspflichtig. **Hinweise in der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Kyowa Kirin Holdings B.V., Hoofddorp, NL. Stand der Information: Oktober 2020

Österreich

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Bezeichnung des Arzneimittels: POTELIGEO 4 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Mogamulizumab in 5 ml Konzentrat. Dies entspricht 4 mg/ml. Mogamulizumab wird mittels DNA-Rekombinationstechnik aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zitronensäure-Monohydrat; Glycin, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FX09. **Anwendungsgebiete:** POTELIGEO ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie zu etwaigen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Kyowa Kirin Holdings B.V., Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2022. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

KKI/DE/POT/0238
POT_93057_A