

Behandling av non-Hodgkin lymfom

OnkoLIS 2019

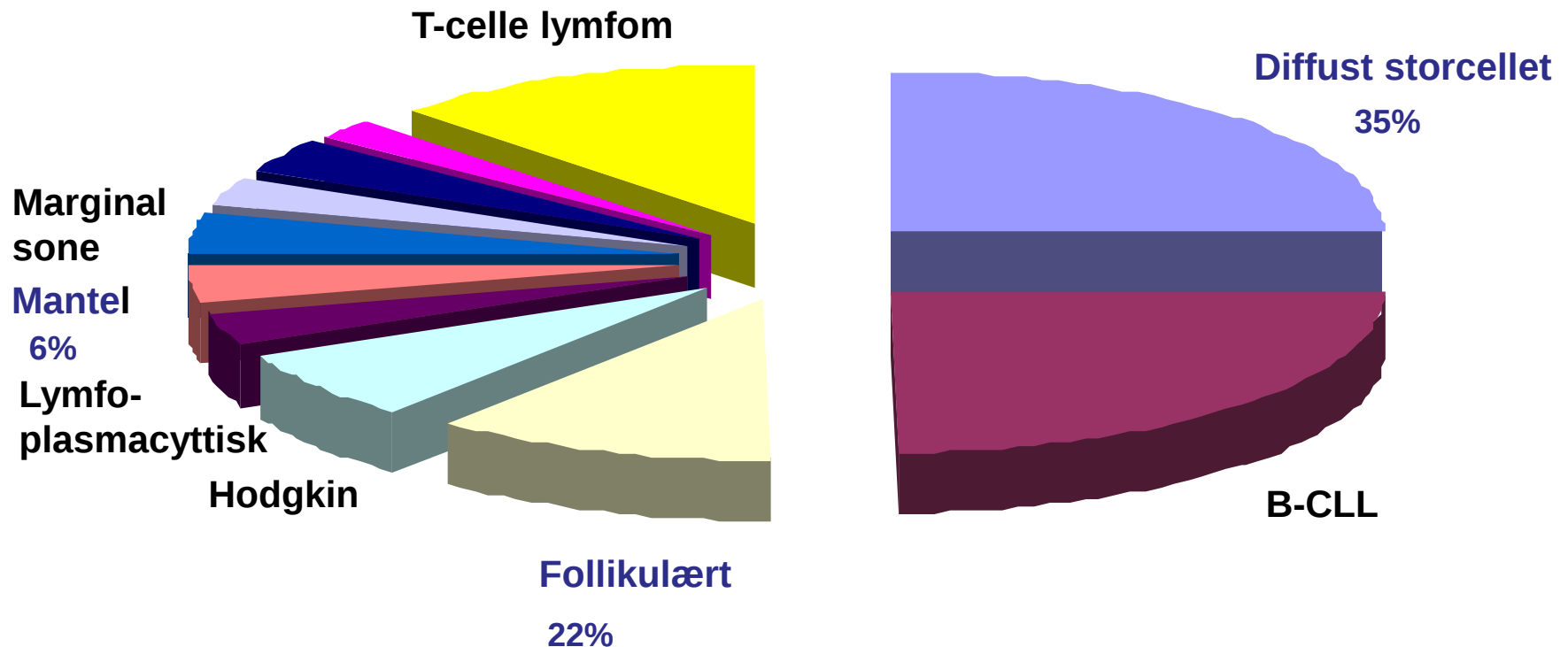
Arne Kolstad

Oslo universitetssykehus

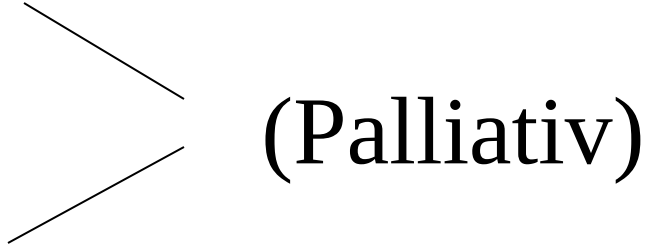
Temaer

- **Generelt om NHL**
- **Indolente lymfomer**
Follikulært lymfom
- **Aggressive NHL**
Diffust storcellet B-cellelymfom
- **Intermediære NHL**
Mantelcellelymfom
- **Genmodifiserte T-celler – ny terapi**
- **Pakkeforløp for lymfom**

Non-Hodgkin lymfom – grov oversikt



Behandlingsmål?

- Helbredende (kurativ)
 - Livsforlengende
 - Lindrende
- 
- (Palliativ)

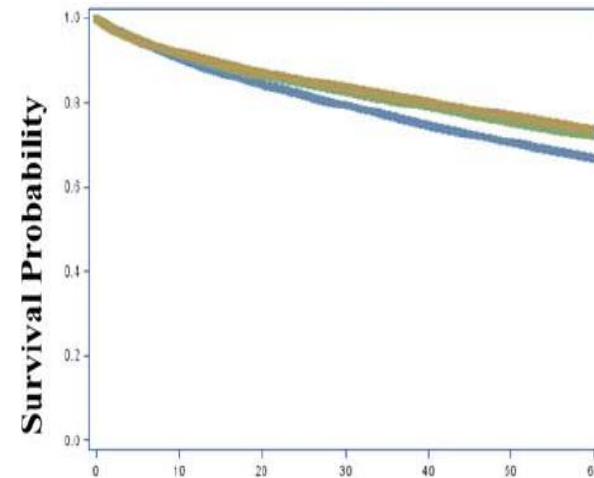


Follikulært Lymfom

Follikulært lymfom (FL) - generelt

- Median alder på 65 år ved diagnose.
- Typisk t(14;18) som gir overekspresjon av Bcl2
- FL kan transformere til DLBCL (2% pr år).
- Median overlevelse blir stadig bedre, nå ca 20 år.
- Men, når sykdommen er utbredt så er den **ikke kurabel** med stadige tilbakefall.

Overlevelse



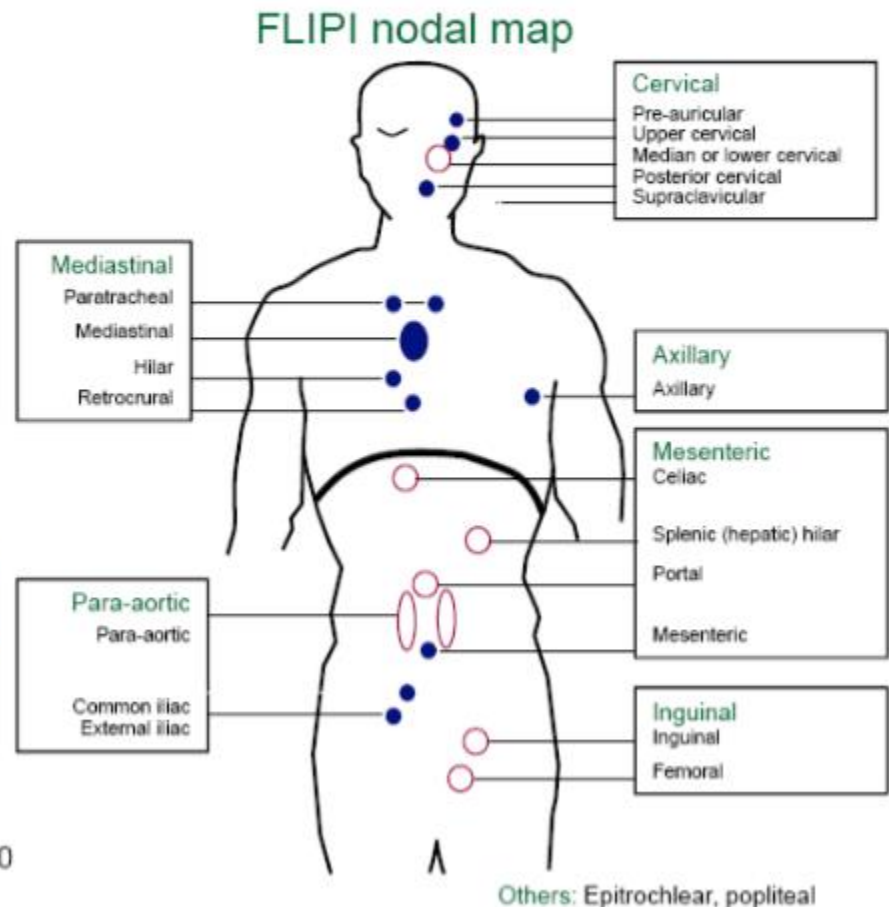
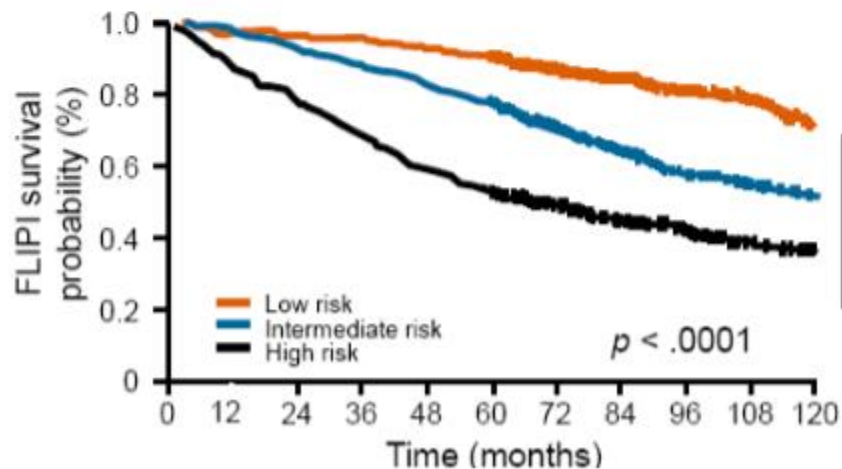
Months from Diagnosis

Éras 1998-2000 2001-2003 2004-2006

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Criteria

- Nodal sites (≤ 4 vs. > 4)
- LDH ($\leq$ normal vs. $>$ normal)
- Age (≤ 60 vs. > 60 years)
- Stage (I or II vs. III or IV)
- Hemoglobin (≥ 12 g/dL vs. < 12 g/dL)



Solal-Celigny et al. Blood 2004;104:1258-1265

Follikulært lymfom stadium I/II

- Strålebehandling alene, moderat dose
2 Gy x 12
- Dekker affisert lymfeknutestasjon +
drenerende stasjon
- Hensikt: Kurere sykdommen (50%?)

Hva velger vi ved utbredt sykdom?

Ingen (Watch and wait)

Stråleterapi

Chlorambucil

Rituximab

?

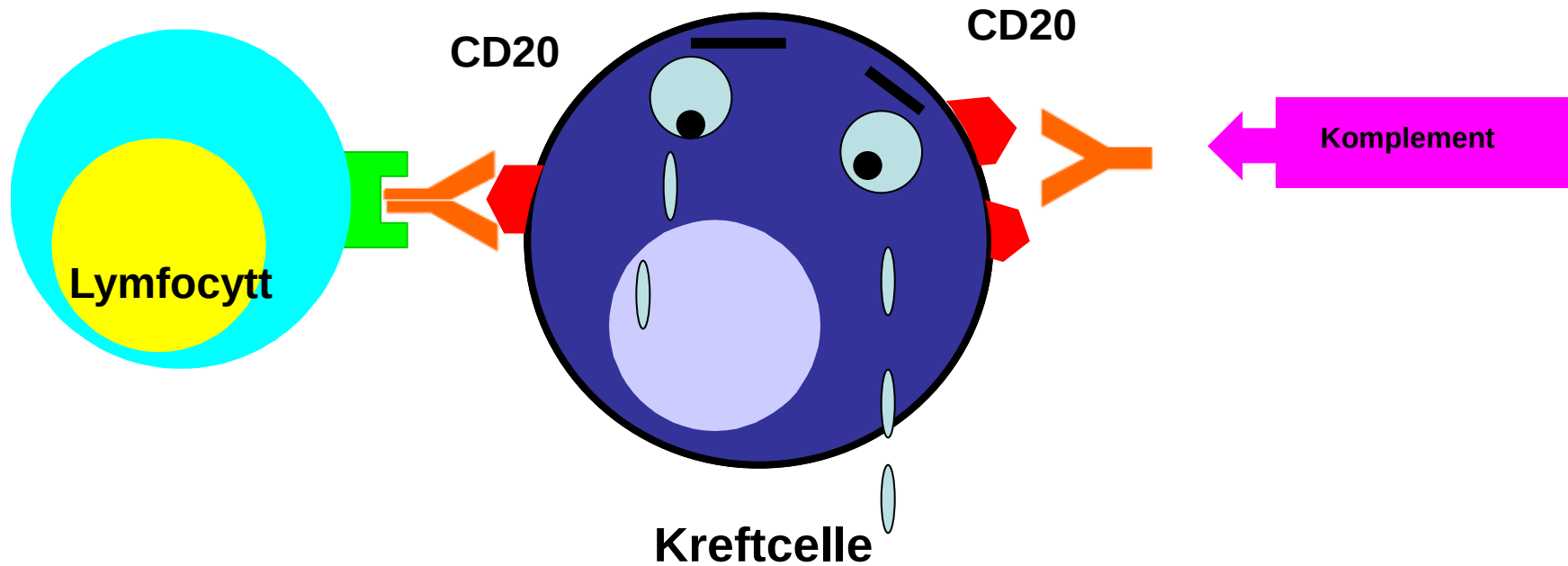
Utprøvende behandling

COP+Rituximab

CHOP+Rituximab

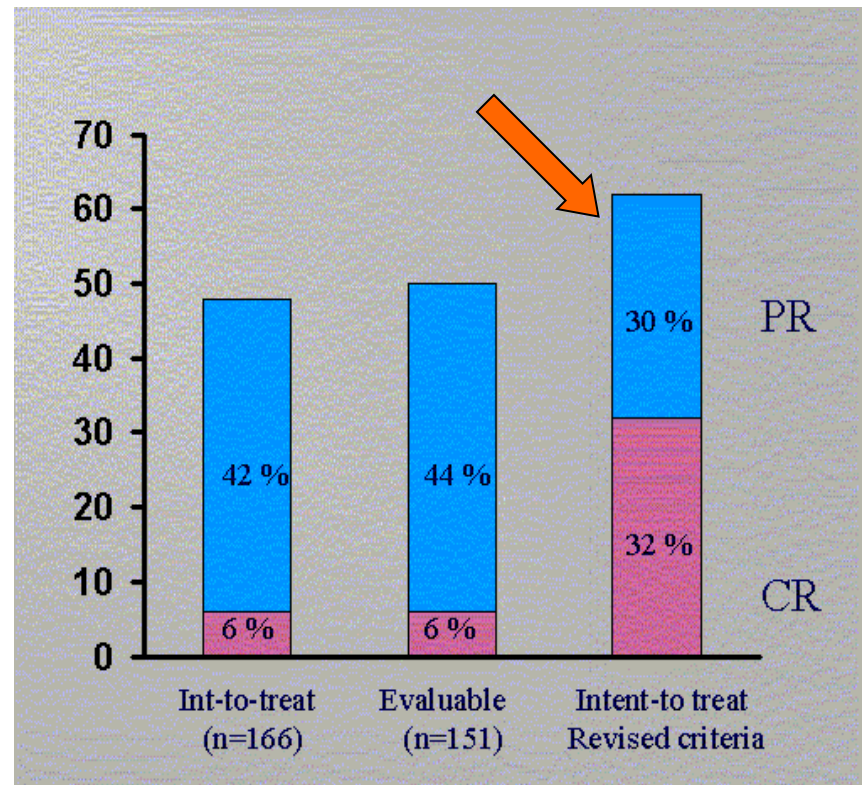
Bendamustin+Rituximab

Rituximab – anti-CD20



Rituximab monoterapi

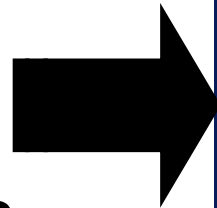
- Tilbakefall av indolente NHL (n=166)
- Ukentlig Rituximab 375mg/m² x 4
- Responsrate 48%
- Median varighet av respons: 13,0 mnd
- Vi benytter nå 4-8 ukentlige doser og kan gi rituximab subkutant



McLaughlin JCO 1998

Hvilken immunokjemoterapi?

- **COP + Rituximab?**
- **CHOP + Rituximab?**
- **Bendamustin + Rituximab?**



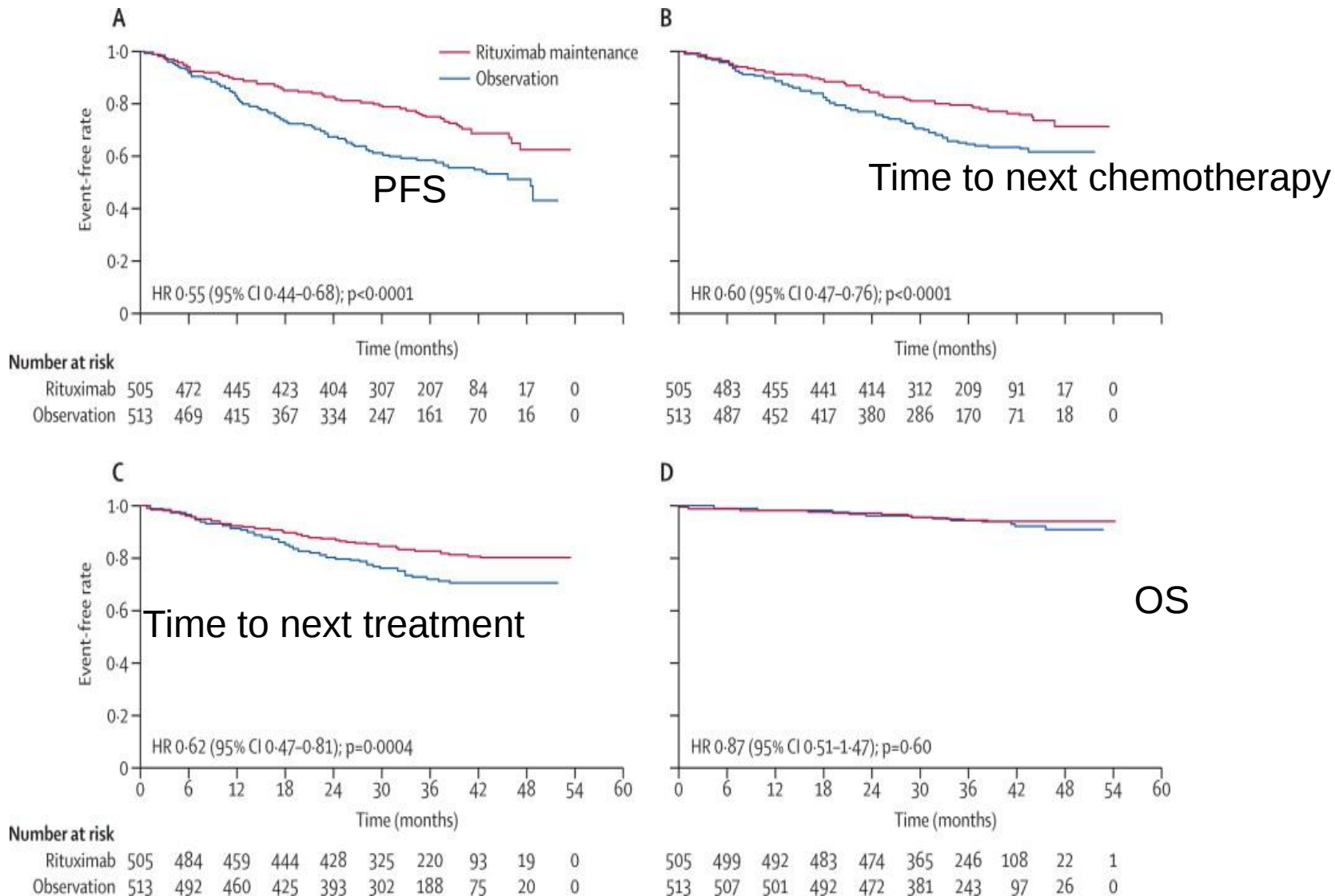
Hva er best?

Vi velger det regimet som vi synes
passer best for hver enkelt!

Vedlikeholdsbehandling med rituximab

- Hensikt:
Utsette residiv
Forlenge overlevelse?
- 375 mg/m² iv eller 1400 mg sc hver 2.- 3. mnd i 2 år
- Sjelden benyttet etter første linje. Standard etter 2. linje terapi

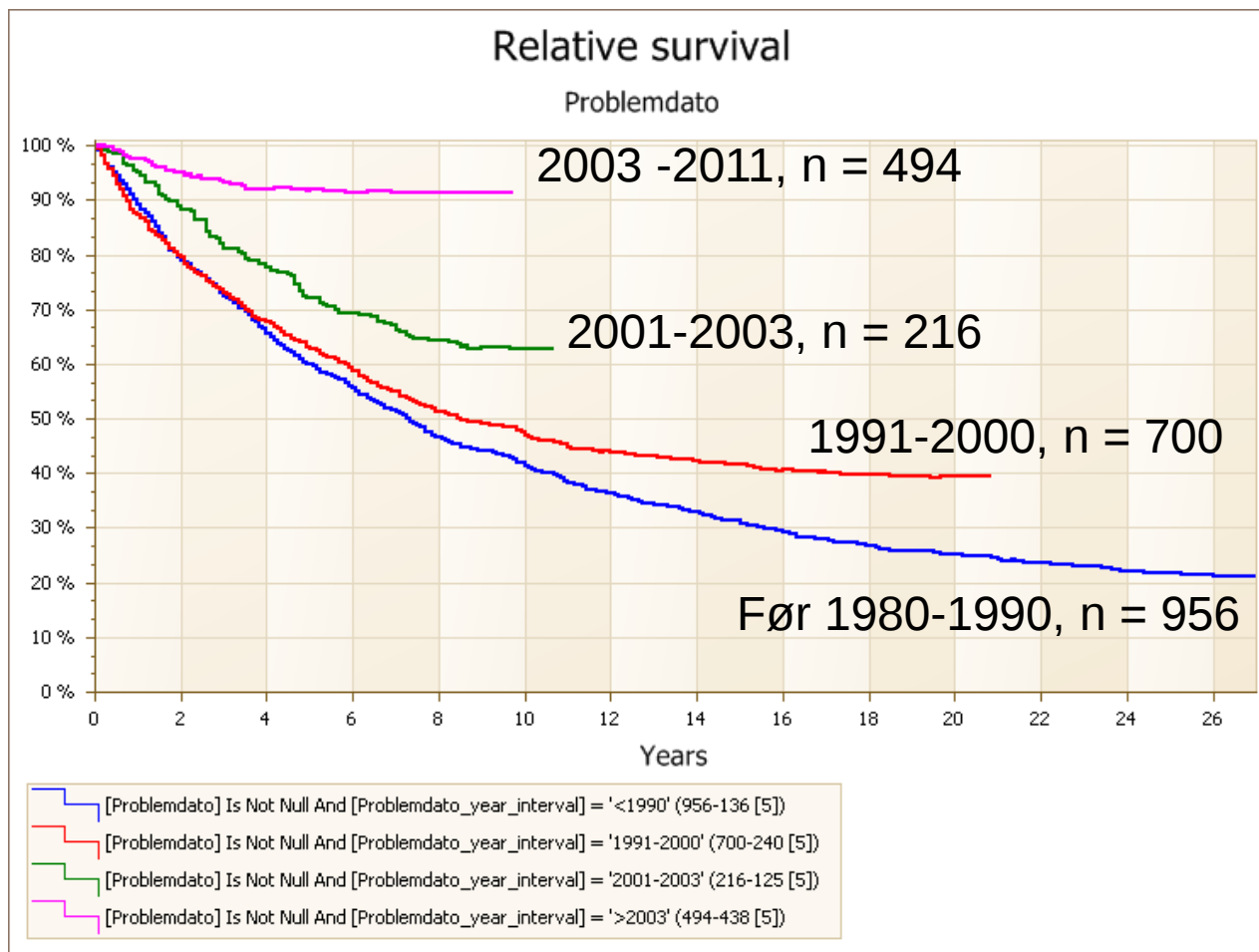
Effekt av rituximab vedlikeholdsbehandling



Hva tilbys ved tilbakefall av FL?

- Observasjon, om de ikke har symptomer
- Rituximab på nytt om det hadde god effekt første gang
- Stråleterapi 2 Gy x 12
- Et annet regime som de ikke har fått før (R-COP, R-CHOP, R-Bendamustin)
- Idelalisib (Zydelig), PI3k-inhibitor (per oralt)
- Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)
- Allogen stamcelletransplantasjon

Indolente lymfomer, relativ overlevelse, tidsperioder





***Diffust storcellet B-cellelymfom
(DLBCL)***

Diffust storcellet B-cellelymfom

frequency	31 %
median age	64
age range	14-98
M	55 %
B symptoms	33 %
extranodal site	71 %
bone marrow	16 %

International Prognostic Index (IPI)

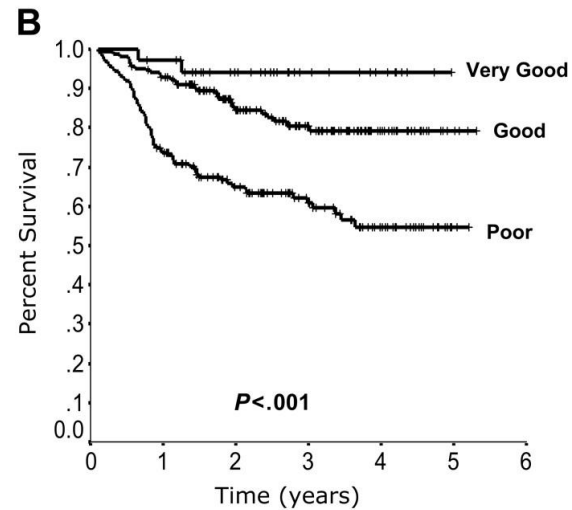
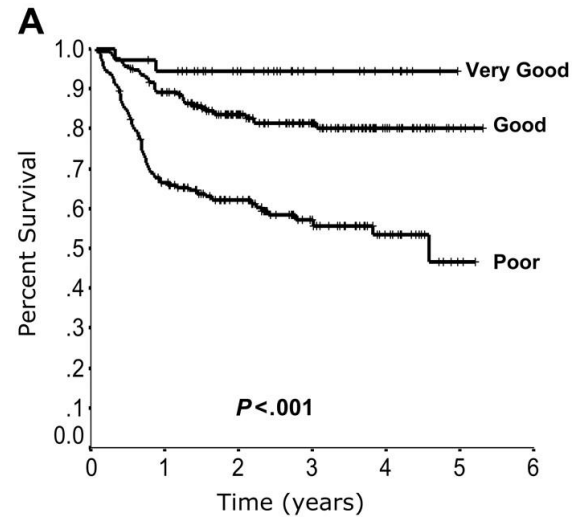
- **For alle**
 - Stadium (I-II/III-IV)
 - LDH (n/high)
 - ECOG (0-1/2-4)
 - Alder (<60/> 60)
 - Extranodale (0-1/>1)
- **Aldersjustert**
 - Stage
 - LDH
 - ECOG

International NHL prognostic factor project NEJM 1993

Overlevelse i henhold til International Prognostic Index (IPI).

blood

JOURNAL OF
THE AMERICAN
SOCIETY OF
HEMATOLOGY

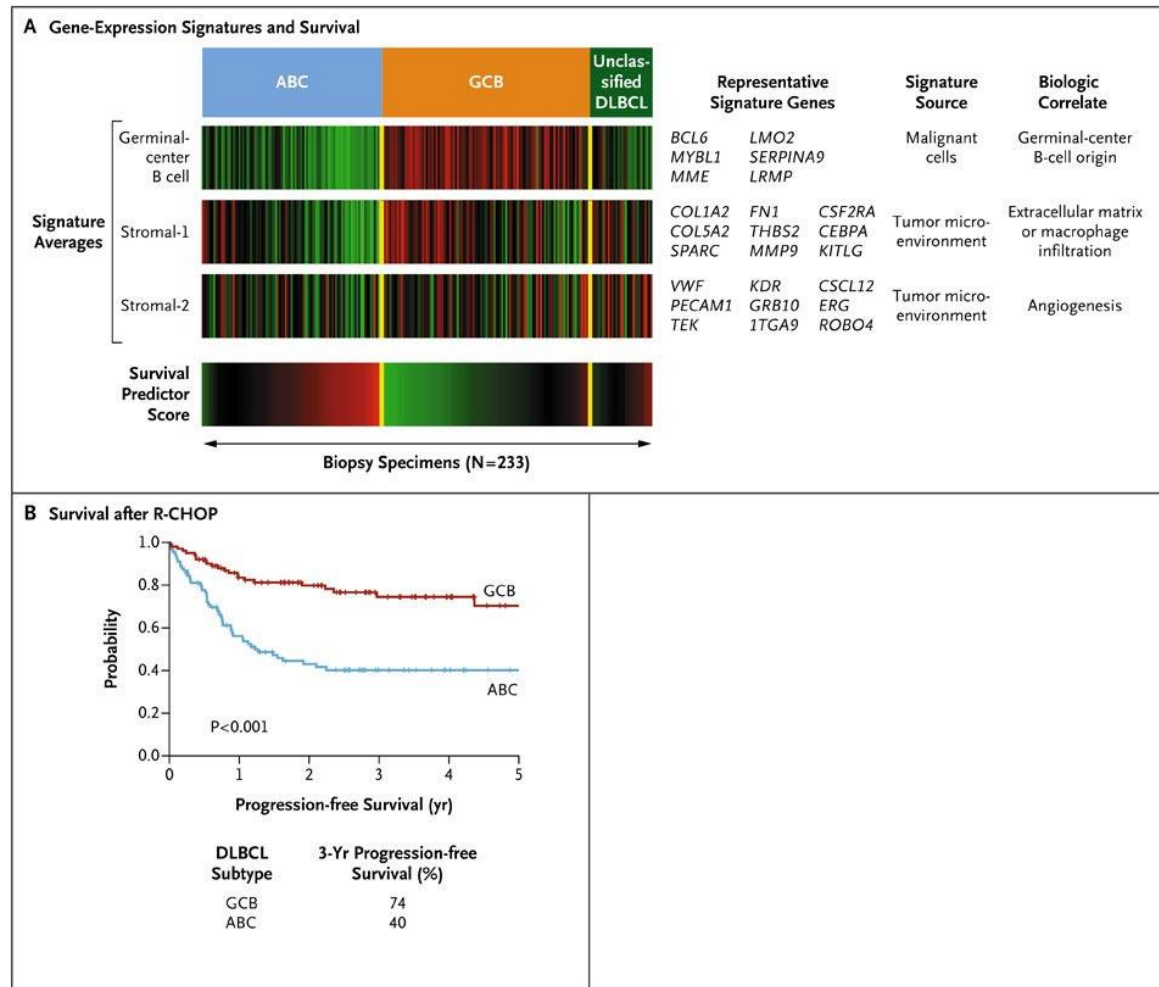


Sehn L H et al. Blood 2007;109:1857-1861

Diffuse large B-cell lymphoma – subtypes

ABC - Aktivert B celle

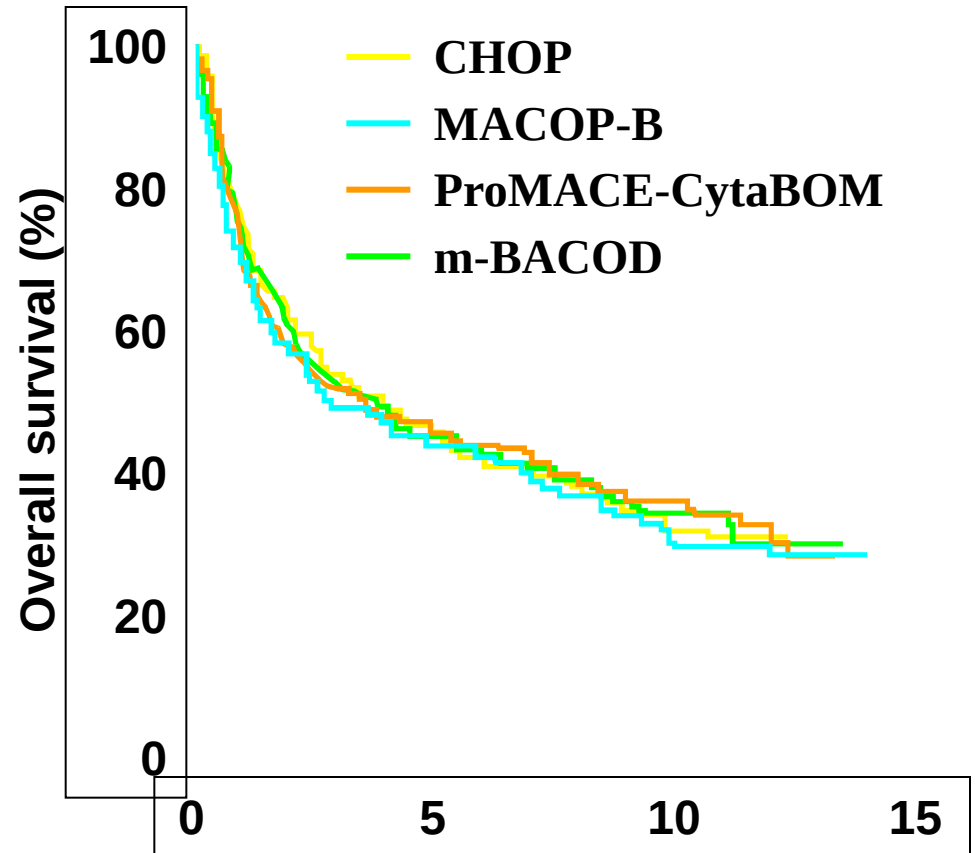
GCB - Germinal Senter B celle



Lenz G, Staudt L. N Engl J Med 2010;362:1417-1429

CHOP-kuren var gullstandard

- Effektiv
- Tåles godt
- Men, ikke bra nok?
- Forbedringspotensiale



Rituximab: Det store fremskrittet i behandlingen av non-Hodgkin lymfom de siste 15 år

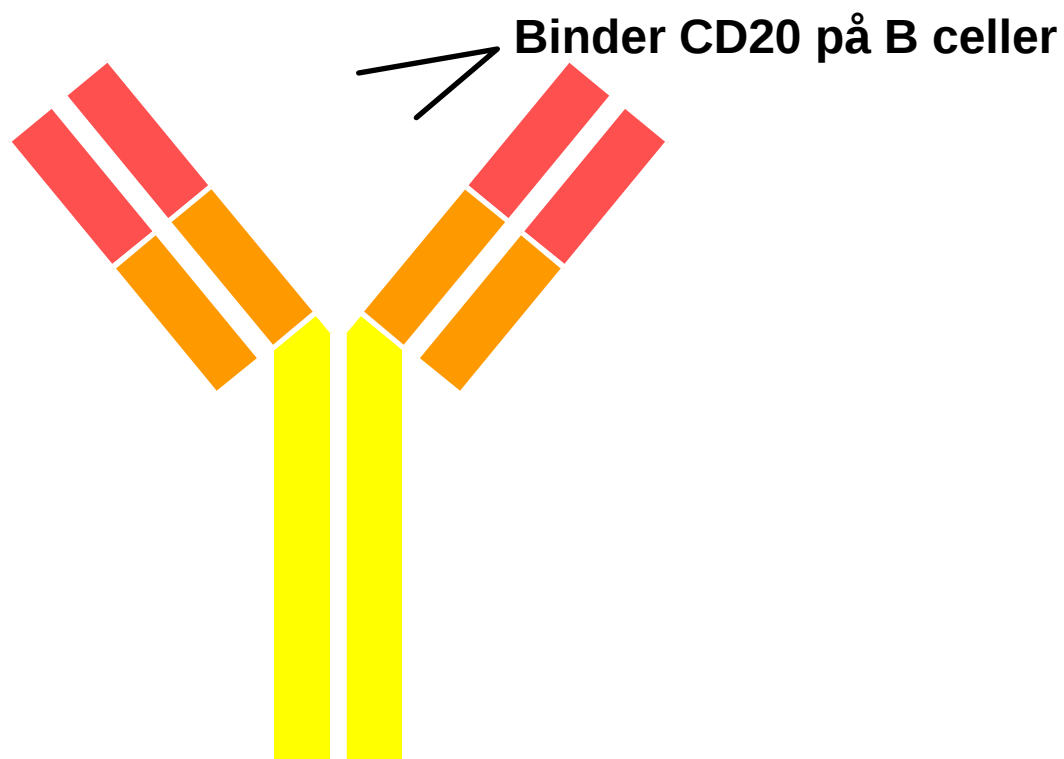
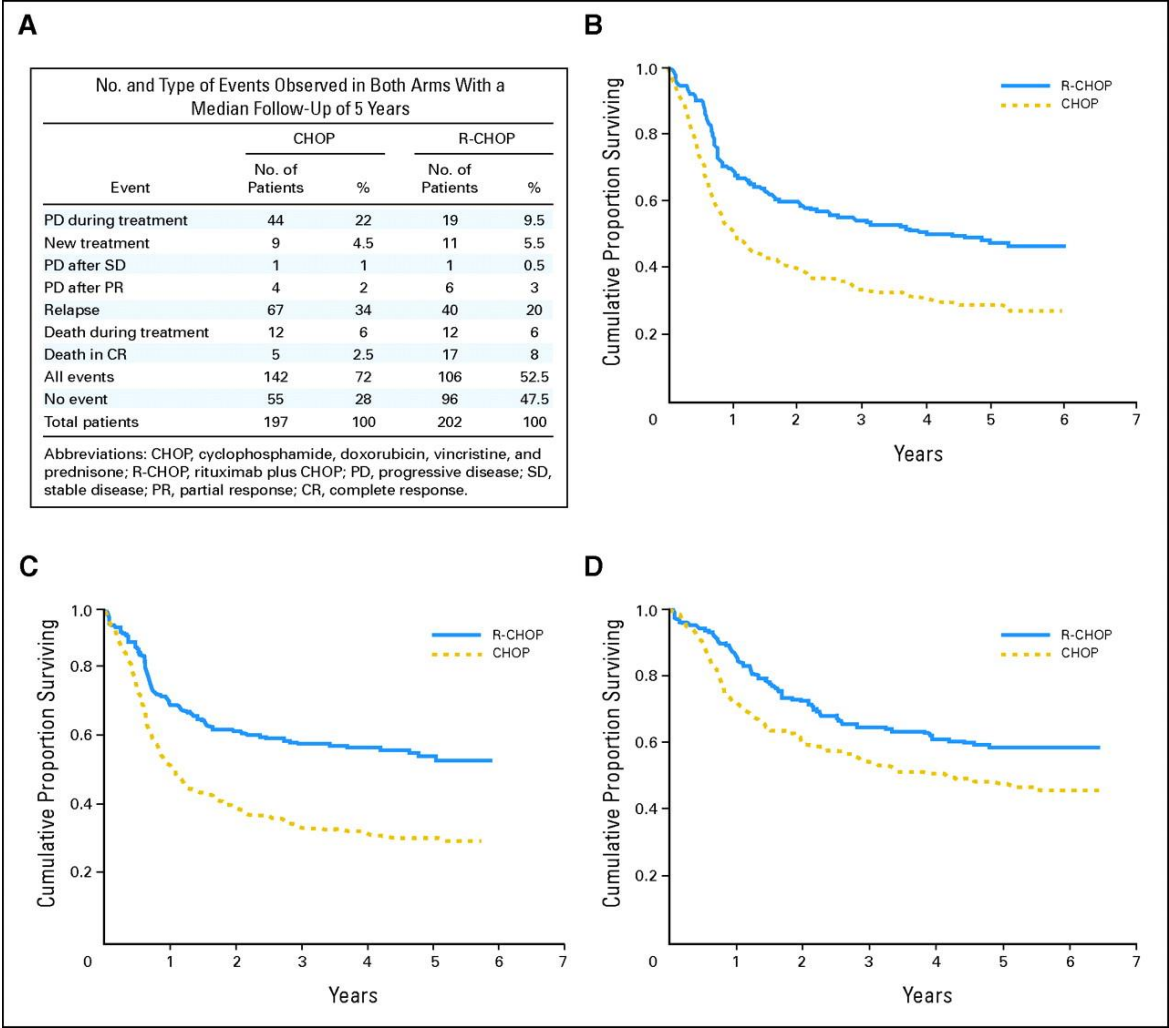


Fig 2. Five-year follow-up results of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study in patients 60 to 80 years old comparing cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) with the rituximab plus CHOP (R-CHOP) regimen



Thieblemont, C. et al. J Clin Oncol; 25:1916-1923 2007

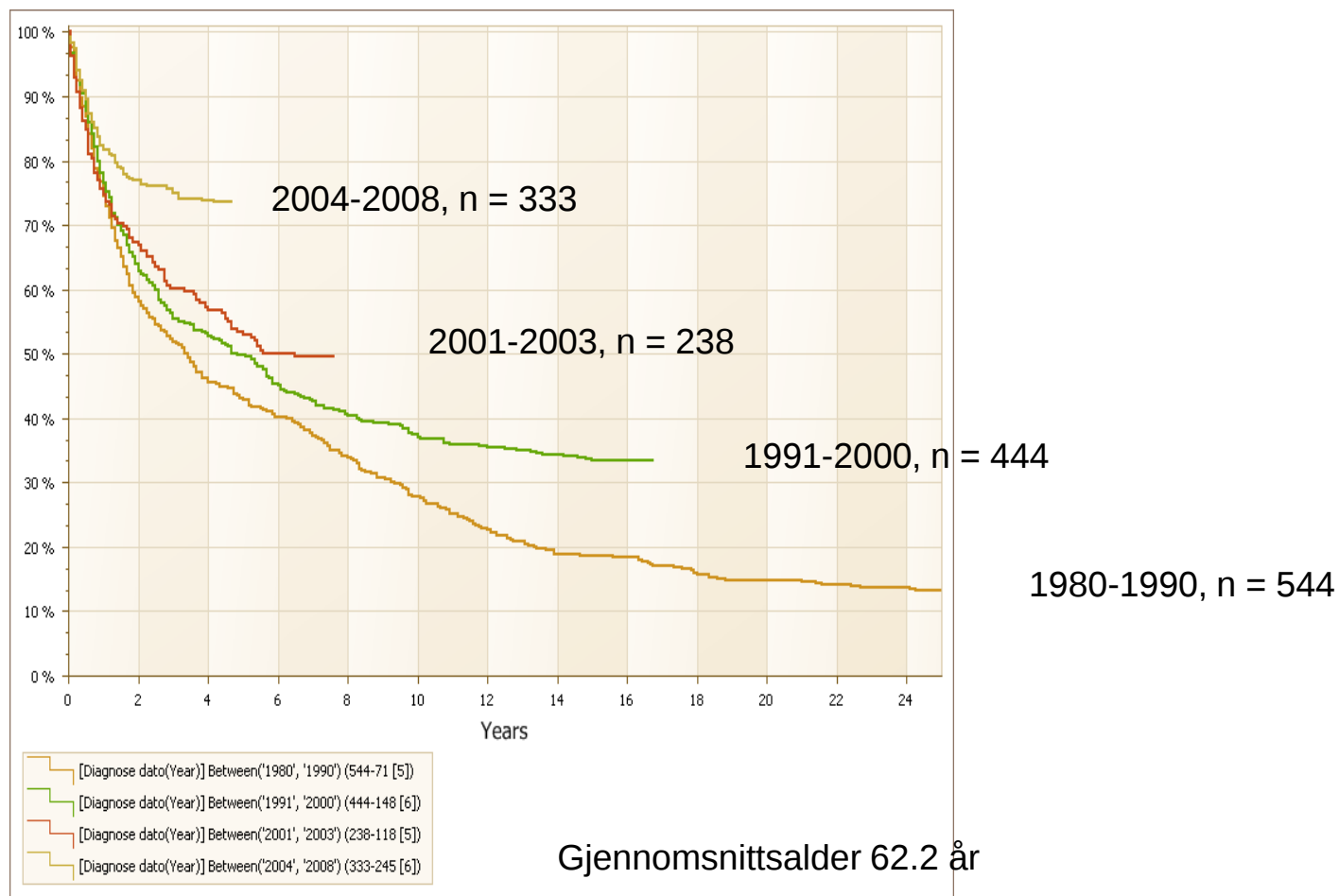
Rituximab i kombinasjon med kjemoterapi ved DLBCL

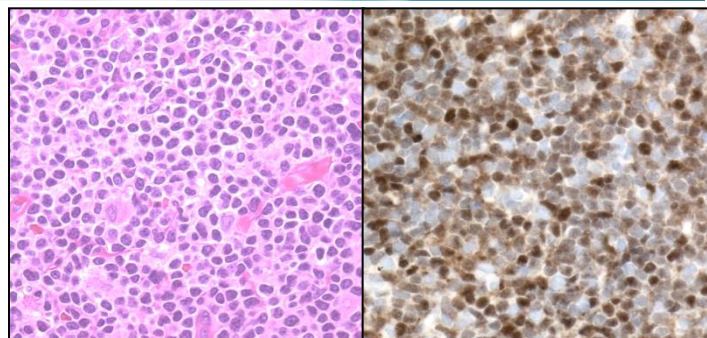
- Forbedrer overlevelse med 10-20%
- Ingen økt toksistet, bortsett fra bivirkninger under første kur med rituximab
Feber, frysninger, dyspnoe, utslett mm
- Stadium I/IIA: CHOP-R x 3 + stråleterapi (30-40Gy) eller CHOP-R x 4-6
- Stadium IIB/IV: CHOP-R x 6 + eventuelt stråleterapi (30-40Gy)

Residiv av diffust storcellet B-celle lymfom

- HMAS for pasienter med lite ko-morbiditet < ca 65-70 år
- Kurativt hos ca 30-40%
- Allogen stamcelletransplantasjon for yngre selekterte pasienter med residiv etter HMAS
- CAR19 T-celleterapi kan bli en mulighet!

Diffuse storcellete B-cellelymfomer ved Radiumhospitalet, totaloverlevelse i grupper etter diagnoseår





Mantelcellelymfom

Mantlelcellelymfom

Frekvens 6%

Median alder 63

Menn 74 %

Ekstranodal affeksjon 81 %

Benmarg 64 %

Immunophenotype **CD20+**, CD5+, CD23-, cyclinD1+

Cytogenetikk **t(11;14)(q13;q32)**

Oncogen **bcl-1** (cyclinD1)

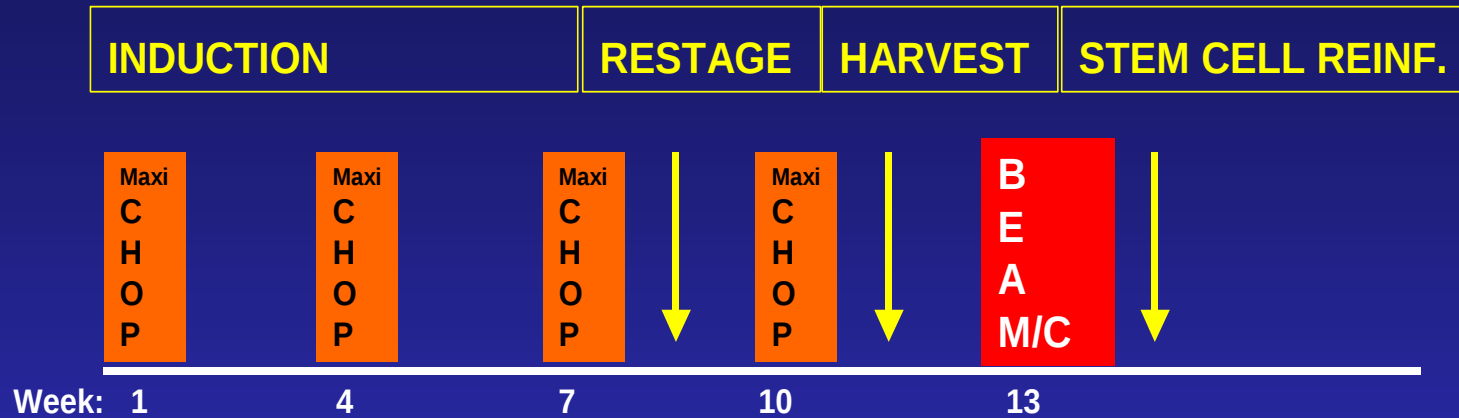
Prognostiske faktorer: MIPI score

- Baserer seg på følgende faktorer
LDH verdi
ECOG status
Leukocyttall
Alder
- Beregnes vha en formel: «**MIPI calculator**»
- Andre ugunstige prognostiske faktorer:
Blastoid histologi
Høy % Ki67 proliferasjonsmarkør

Tre Nordiske studier: førstelinjebehandling av MCL

- 1996 – 2000 MCL-1 41 pts
- 2000 – 2006 MCL-2 160 pts
- 2006 - 2009 MCL-3 160 pts

Nordic MCL1 Trial 1996-2000



Dose-intensified CHOP ("Maxi-CHOP"):

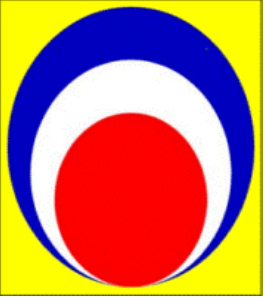
Cyclophosphamide 1200 mg/m² D1

Doxorubicin 75 mg/m² D1

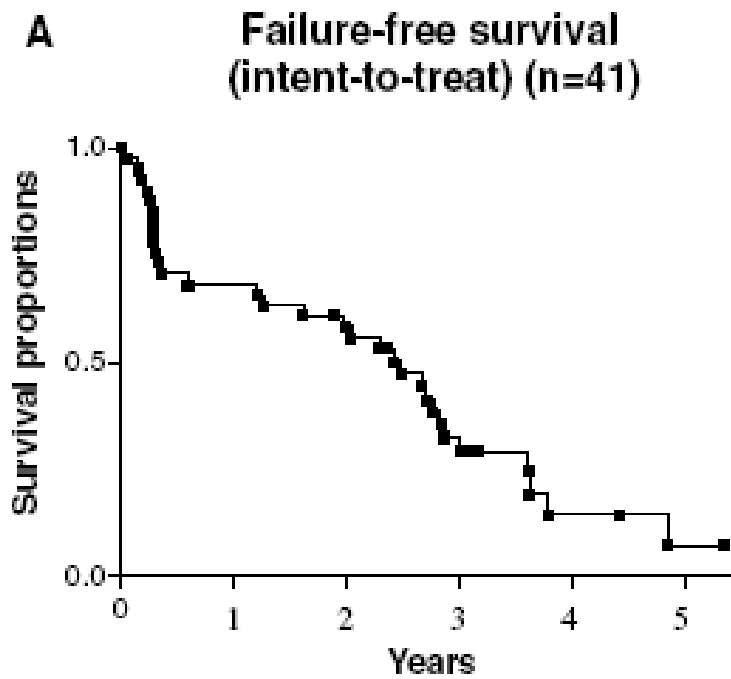
Vincristin 2 mg D1

Prednisone 100 mg D1-5

Andersen et al Eur J Haematol 2003

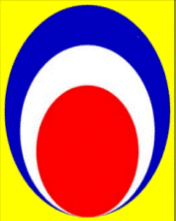


MCL1 resultat

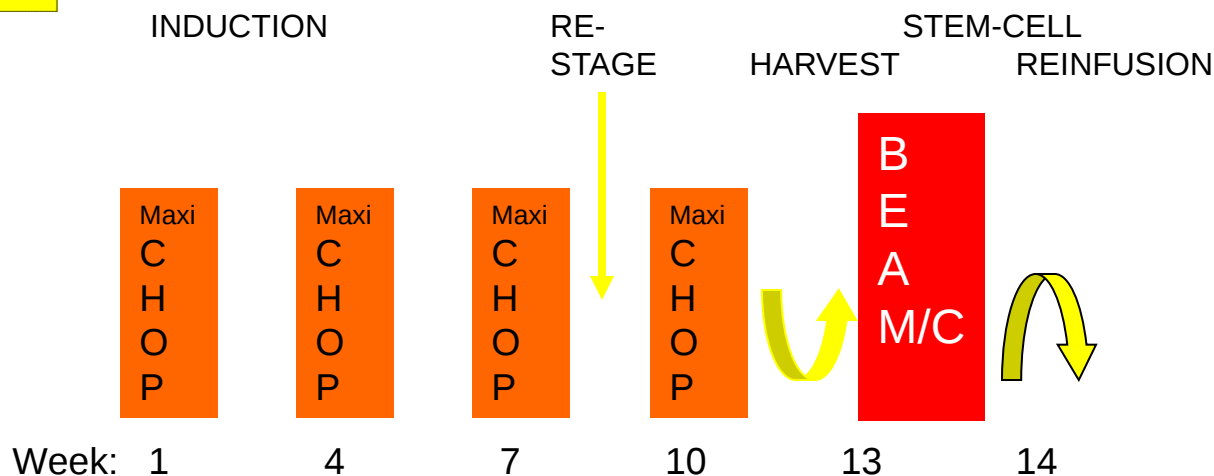


Men, vi lærte noe viktig!

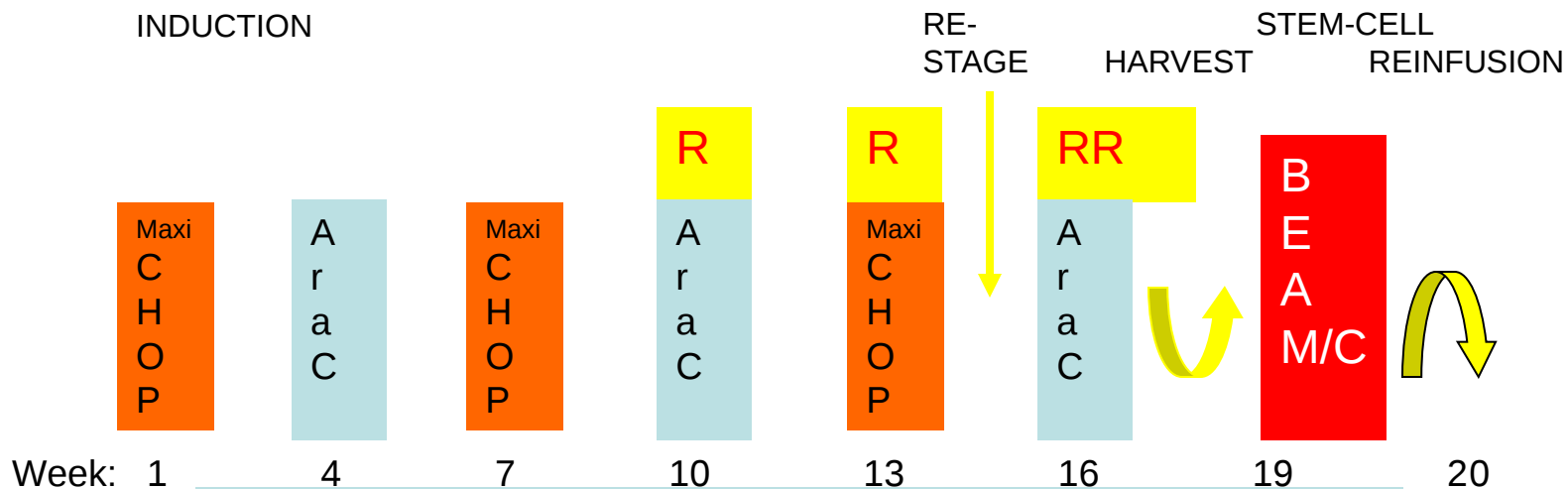
- **Det er avgjørende å oppnå en god respons før HMAS for at remisjonen skal vare lenge.**



MCL-1 TRIAL 1996-2000



MCL-2 TRIAL 2000-2006



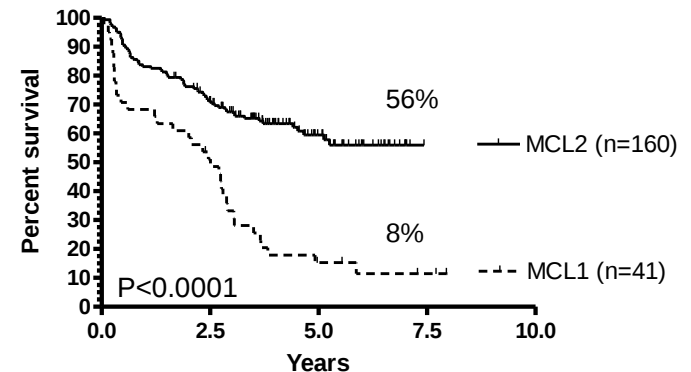
AraC: 4 Infusions: ≤ 60 years 3g/m^2 , > 60 years 2g/m^2

Forbedret overlevelse

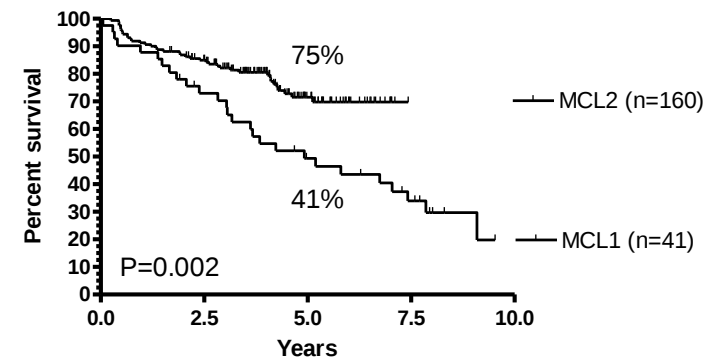
Relapse/PD	48 (30%)
Non-relapse events	13 (8%)
Off due to: Toxicity 7	
Harv. fail. 4	
Graft fail.1	
Pulm emb 1	

Deaths:	39 (24%)
Lymphoma	31
Non-relapse deaths	8 →
Infection 3	NRM: 5%
Vasc. Inc.2	
Graft fail. 1	
Pulm. Emb. Year + 5: 1	

A: Event-free Survival proportions



B: Survival





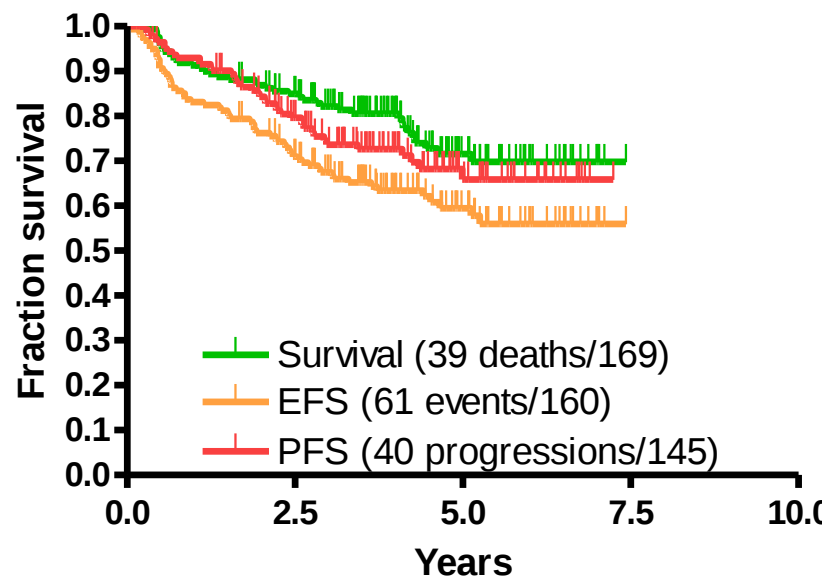
MCL2 Update

2008

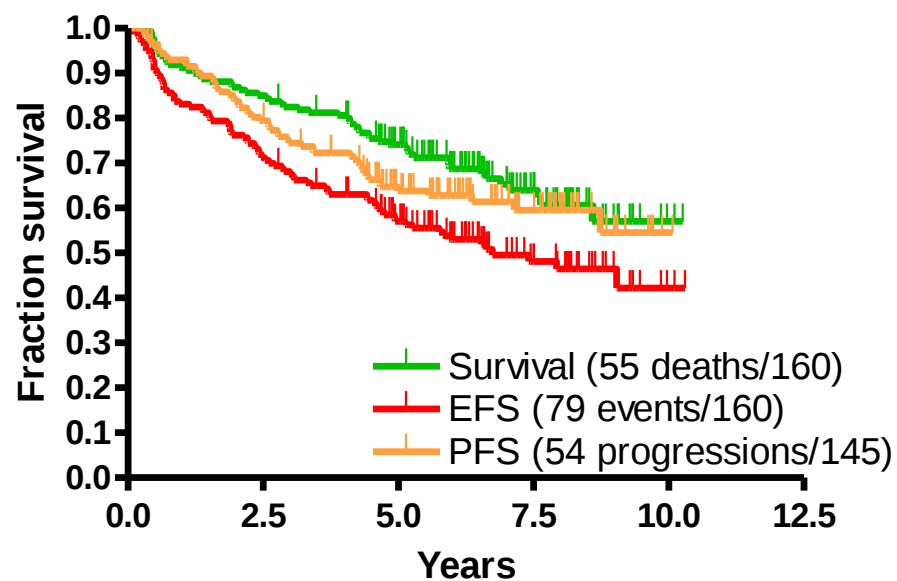
Med. Obs. time: 3 years

2010

6 years

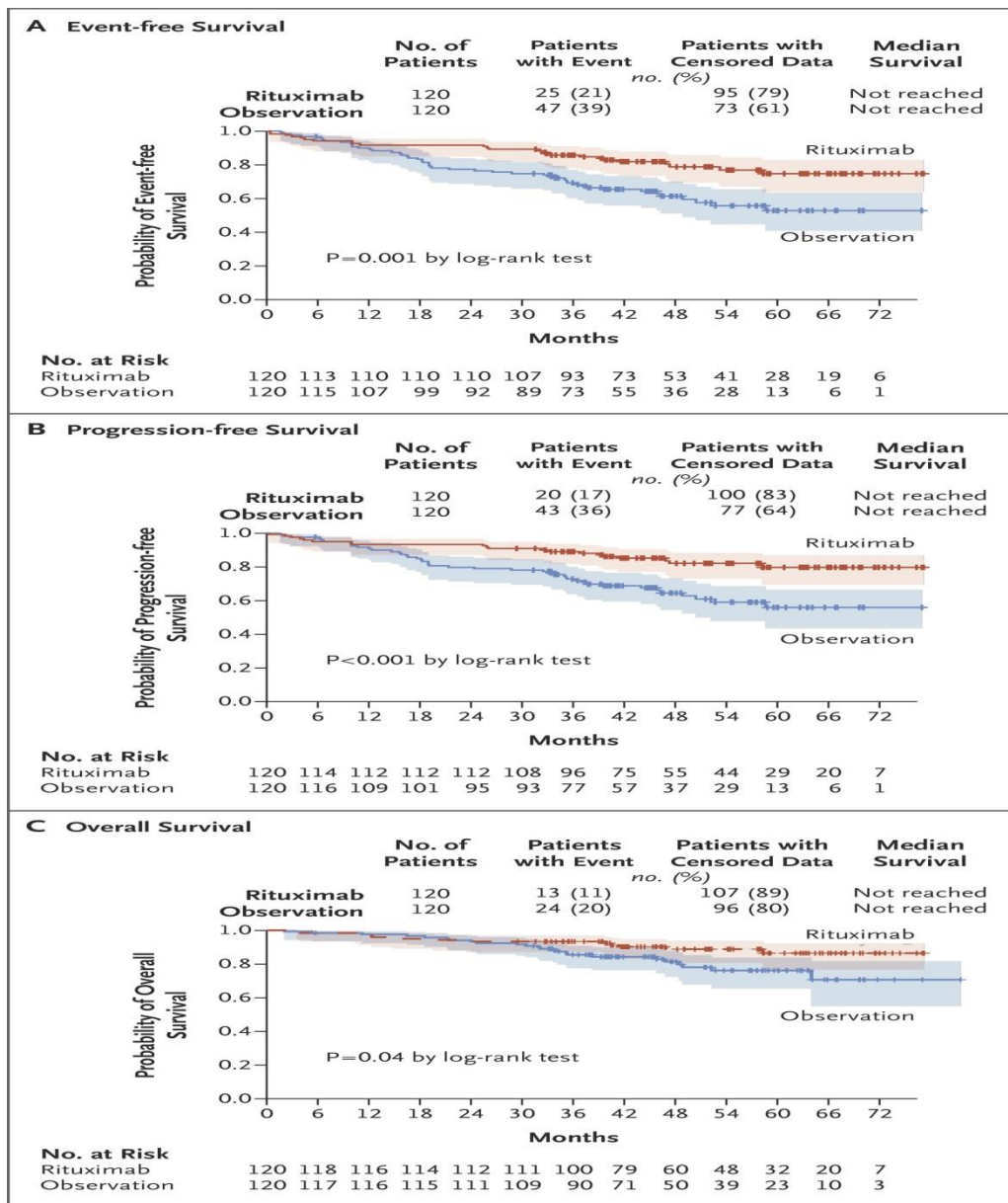


Nordic MCL2 Update 2010 Survival (n=160)



Vedlikeholdsbehandling med Rituximab hver 2. mnd i 3 år etter HMAS versus observasjon

Le Gouill et al,
NEJM sept 2017



Konklusjon:

Intensiv behandling med et regime som inneholder både Ara-C og rituximab, deretter HMAS etterfulgt av 3 års vedlikehold med rituximab

Meget effektiv behandling for de fleste med langvarig effekt, Men, neppe kurativt!

Eldre pasienter får R-Bendamustin eller R-CHOP etterfulgt av vedlikehold rituximab

Tilbakefall av mantelcellelymfom har svært dårlig prognose!

Ibrutinib - Imbruvica®



Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma

Michael L. Wang, M.D., Simon Rule, M.D., Peter Martin, M.D., Andre Goy, M.D., Rebecca Auer, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., Wojciech Jurczak, M.D., Ph.D., Ranjana H. Advani, M.D., Jorge E. Romaguera, M.D., Michael E. Williams, M.D., Jacqueline C. Barrientos, M.D., Ewa Chmielewska, M.D., John Radford, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Martin Dreyling, M.D., Wieslaw Wiktor Jedrzejczak, M.D., Peter Johnson, M.D., Stephen E. Spurgeon, M.D., Lei Li, Ph.D., Liang Zhang, M.D., Ph.D., Kate Newberry, Ph.D., Zhishuo Ou, M.D., Nancy Cheng, M.S., Bingliang Fang, Ph.D., Jesse McCreivy, M.D., Fong Clow, Sc.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Darrin M. Beaupre, M.D., Ph.D., Lori A. Kunkel, M.D., and Kristie A. Blum, M.D.

**Blokkerer signalveier i
lymfomcellene-**

Btk-inhibitor

Per oral behandling

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results

Michael L. Wang,¹ Kristie A. Blum,² Peter Martin,³ Andre Goy,⁴ Rebecca Auer,⁵ Brad S. Kahl,⁶ Wojciech Jurczak,⁷ Ranjana H. Advani,⁸ Jorge E. Romaguera,¹ Michael E. Williams,⁹ Jacqueline C. Barrientos,¹⁰ Ewa Chmielewska,¹¹ John Radford,¹² Stephan Stilgenbauer,¹³ Martin Dreyling,¹⁴ Wieslaw Wiktor Jedrzejczak,¹⁵ Peter Johnson,¹⁶ Stephen E. Spurgeon,¹⁷ Liang Zhang,¹ Linda Baher,¹⁸ Mei Cheng,¹⁸ Dana Lee,¹⁸ Darrin M. Beaupre,¹⁸ and Simon Rule¹⁹

Ibrutinib - Imbruvica®

Table 3. Best Response to Therapy.*

Variable	No Prior Treatment with Bortezomib (N=63)	Prior Treatment with Bortezomib (N=48)	All Patients (N=111)
Response — no. (%)			
Overall	43 (68)	32 (67)	75 (68)
Complete	12 (19)	11 (23)	23 (21)
Partial	31 (49)	21 (44)	52 (47)
None†	20 (32)	15 (31)	35 (32)
Response duration — mo			
Median	15.8	NR	17.5
95% CI	5.6–NR	NR–NR	15.8–NR
Progression-free survival — mo			
Median	7.4	16.6	13.9
95% CI	5.3–19.2	8.3–NR	7.0–NR
Overall survival — mo			
Median	NR	NR	NR
95% CI	10.0–NR	11.9–NR	13.2–NR

* Response data included only those patients who received ibrutinib and had at least one postbaseline efficacy assessment. CI denotes confidence interval, and NR not reached.

† No response was defined as stable or progressive disease.

Men, Beslutningsforum godkjente ikke Imbruvica fordi det var for dyrt!

Headlines and Highlights....Approval Grabs Attention of Top Tier Media

The New York Times

Drug to Treat Blood Cancer Gains F.D.A. Approval

By ANDREW POLLACK

A new cancer drug that has attracted considerable attention from doctors and investors won approval from the Food and Drug Administration on Wednesday.

The drug, which will be called imbruvica, was approved as a treatment for relapses of a rare blood cancer called mantle cell lymphoma. But the companies that developed it, Pharmacyclics and Johnson & Johnson, have also applied for approval to treat more common cancer, chronic lymphocytic leukemia, or C.L.L.

In two diseases that are very hard to treat, it induces durable remissions," Dr. John C. Byrd, director of hematology at the Ohio State University Comprehensive Cancer Center, said in an interview. "This is really beating the odds off anything we have right now."

Some Wall Street analysts have projected sales of several million dollars a year for imbruvica, which is known generically as ibrutinib.

Shares of Pharmacyclics, based in Sunnyvale, Calif., jumped \$4.15, or 3.5 percent, to \$123.82 on Wednesday, giving the company a market value of \$8.1 billion. The stock of the year-old company, which has gotten a drug to market until now, was trading for less than \$1 in 2008, shortly before clinical trials of ibrutinib began. It is now more than 140 percent over last year.

Imbruvica will cost about \$91 a day, with four pills taken together

"[IMBRUVICA] is a revolutionary blood cancer drug."

THE WALL STREET JOURNAL

PHARMACYCLICS



Cleveland Clinic announces Top Ten Medical Innovations of 2014

Forbes

Street Expects Pharmacyclics' Positive Result To Lead To

Bloomberg Businessweek

J&J-Pharmacyclics Win U.S. Approval for Breakthrough Drug

Los Angeles Times

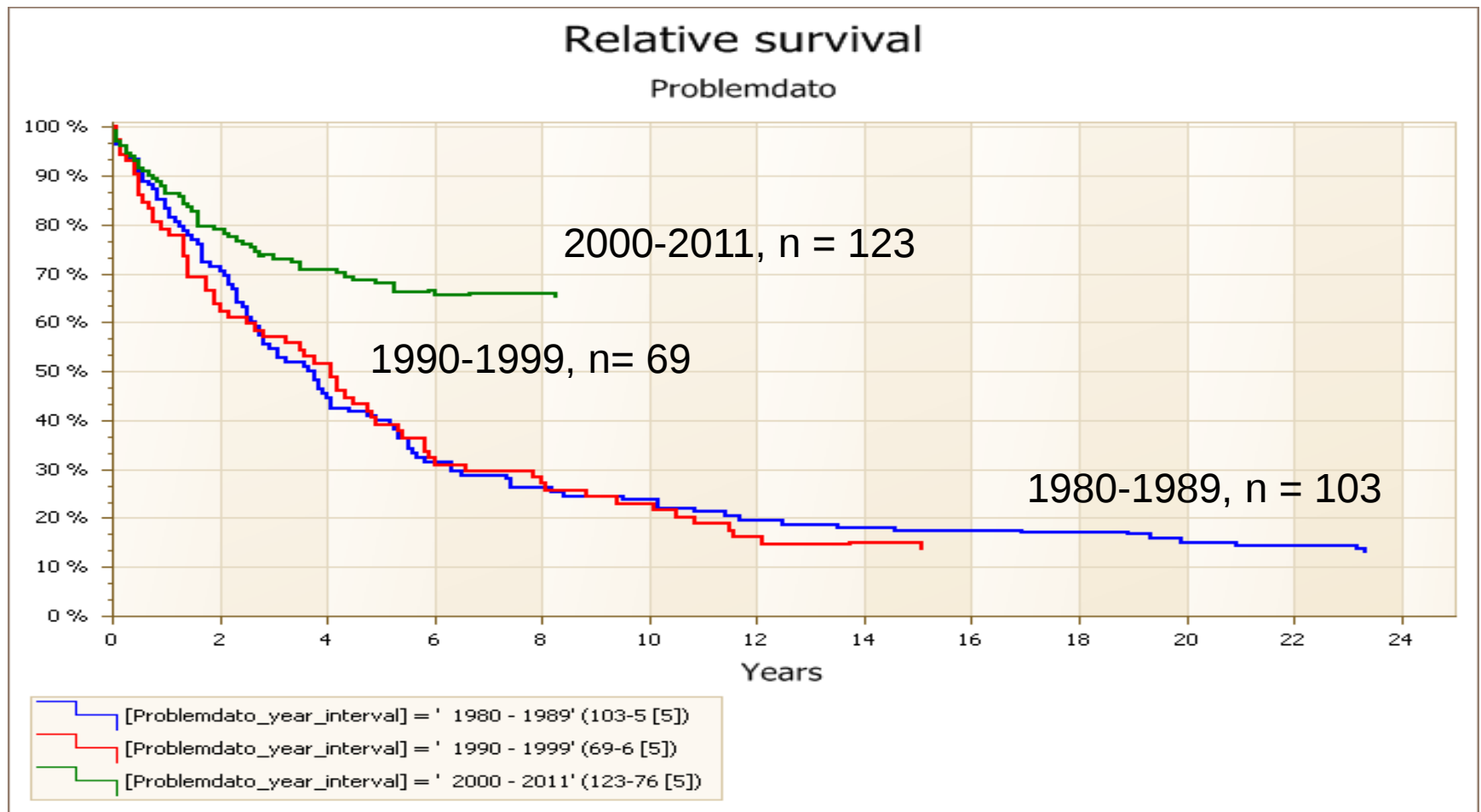
FDA speedily approves Imbruvica, a treatment for rare lymphoma

INVESTOR'S BUSINESS DAILY

Don't Be Fooled! Extending profits from the...
The Cosmetics Queen...
AIA-Tech In ATMs...
Mutual Quarterly...
Growth Accelerators...

IBD'S TOP 10 Stocks Post First Gains Of '14...
Valeant Dreams Big: Cancer Drug News...

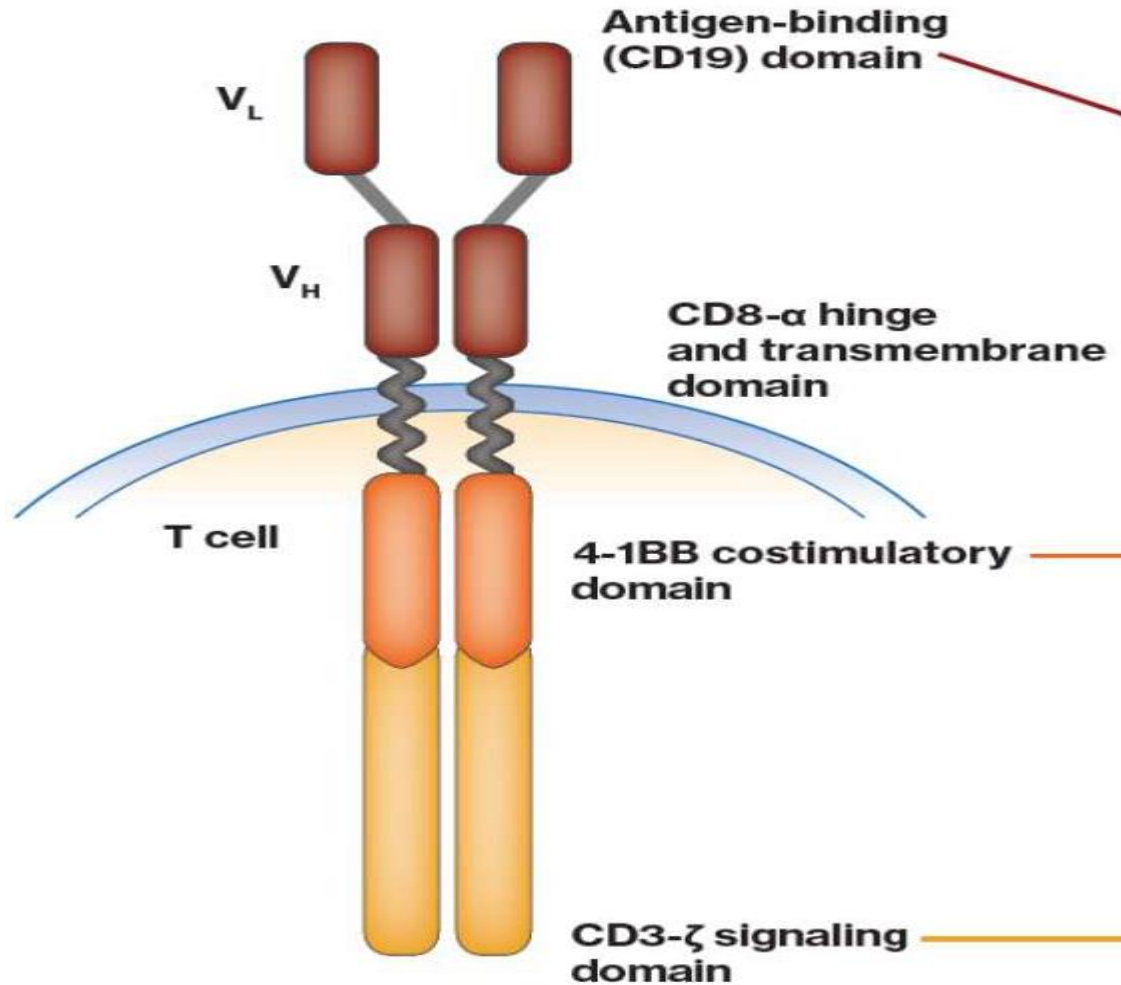
Mantelcellelymfom, relativ overlevelse, tre perioder





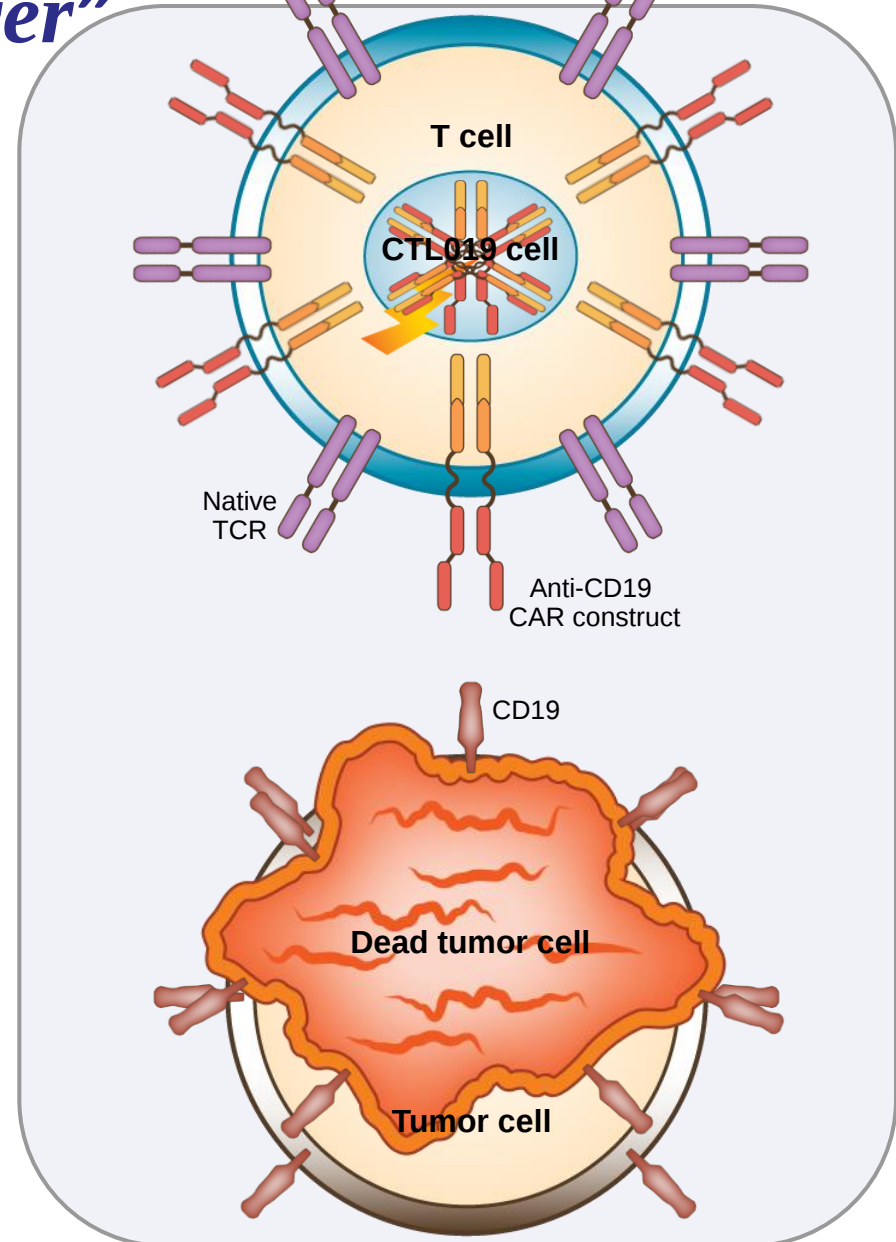
Genmodifiserte T-celler – CAR19 T-celleterapi

CAR konstrukt



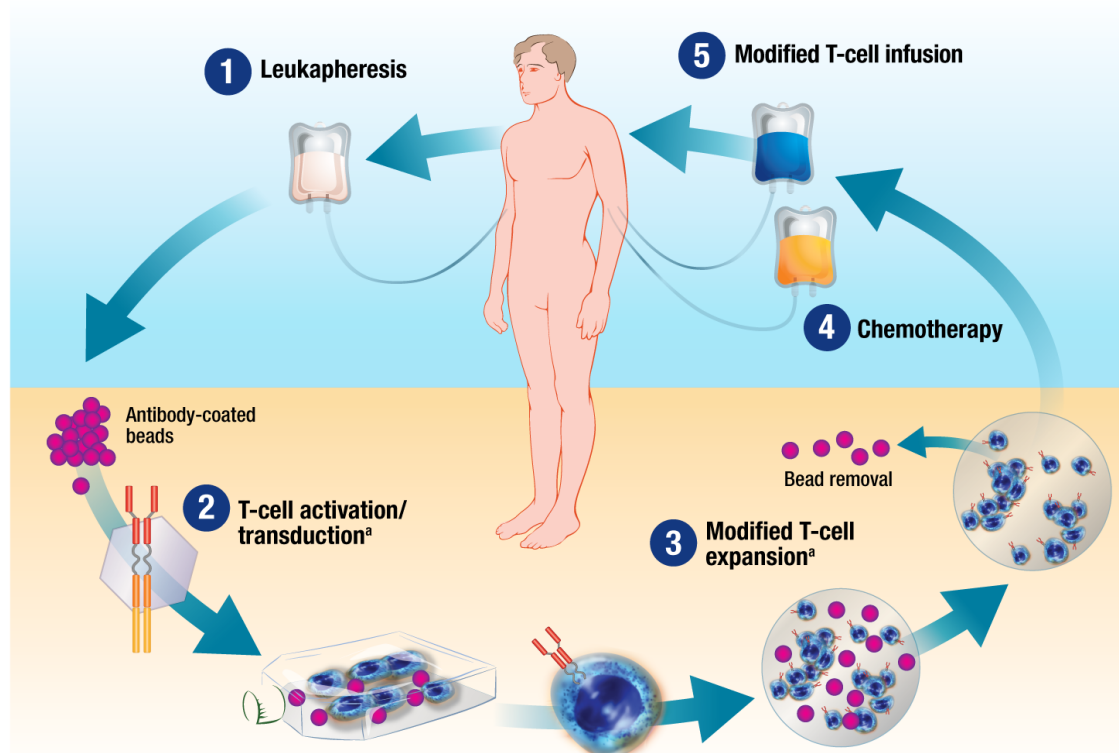
CAR19 celler: Pasientens egne T celler får nye “chimære antigen reseptorer”

- Genterapi som setter inn nye reseptorer på T celler
- CAR19 T celler dreper alle celler med CD19 på overflaten
- CAR19 cellene overlever i pasienten over tid



CTL019 behandling i praksis

- Genmodifiserte egne T celler gis tilbake til pasienten



1. Leukaferese: Høster lymfocytter fra pasienten
2. T celler aktiveres og transuseres med CD19 CAR
3. CTL019 T-celler ekspanderes
4. Kjemoterapi for fjerne lymfocytter i pasienten.
5. CTL019 T-celler gis tilbake til pasienten

^a Cellular reprogramming and ex vivo expansion are conducted at a cell processing facility.

Mange CAR T celle studier i akutt lymfatisk leukemi: Klinisk respons hos ca 80%

Nyheter Verden

Kurerte kreft med HIV-virus



Emma Whitehead er nå tilbake på skolen, og er helt kreftfri. Moren Karoline er også tilbake.

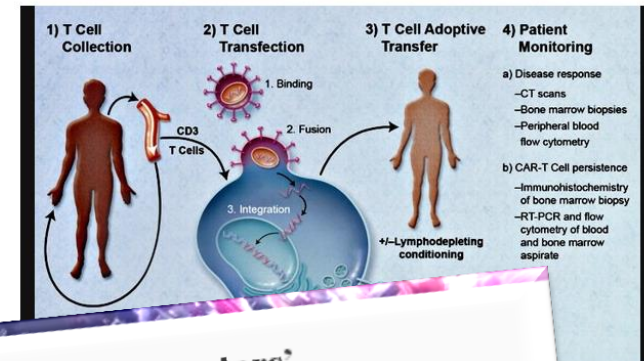
Foto: JEFF SWENSEN/New York Times

Sju år gamle Emma Whitehead led av leukemi, og var kreftfri etter å ha blitt behandlet med viruset som for

The New York Times

UPenn and Novartis form alliance on T Cell therapy for cancer patients

CANCER RESEARCH | AUGUST 6, 2012 | BY: YVONNE P MAZZULO | + Subscribe



Posts Tagged 'chimeric antigen receptors'

Center for Advanced Cellular Therapies at U Penn gets \$20MM funding from Novartis

Posted in CANCER BIOLOGY & Innovations in Cancer Therapy, Molecular Genetics & Pharmaceutical, Pharmacology



CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remission with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia

Renier J. Brentjens *et al.*
Sci Transl Med **5**, 177ra38 (2013);
 DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930



Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial



Frederick L Locke*, Armin Ghobadi, Caron A Jacobson, David B Miklos, Lazaros J Lekakis, Olalekan O Oluwole, Yi Lin, Ira Braunschweig, Brian T Hill, John M Timmerman, Abhinav Deol, Patrick M Reagan, Patrick Stiff, Ian W Flinn, Umar Farooq, Andre Goy, Peter A McSweeney, Javier Munoz, Tanya Siddiqi, Julio C Chavez, Alex F Herrera, Nancy L Bartlett, Jeffrey S Wiecek, Lynn Navale, Allen Xue, Yizhou Jiang, Adrian Bot, John M Rossi, Jenny J Kim, William Y Go, Sattva S Neelapu*

Summary

Background Axicabtagene ciloleucel is an autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. In the previous analysis of the ZUMA-1 registrational study, with a median follow-up of 15·4 months (IQR 13·7–17·3), 89 (82%) of 108 assessable patients with refractory large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel achieved an objective response, and complete responses were noted in 63 (58%) patients. Here we report long-term activity and safety outcomes of the ZUMA-1 study.

Lancet Oncol 2019; 20: 31–42

Published Online
December 2, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)

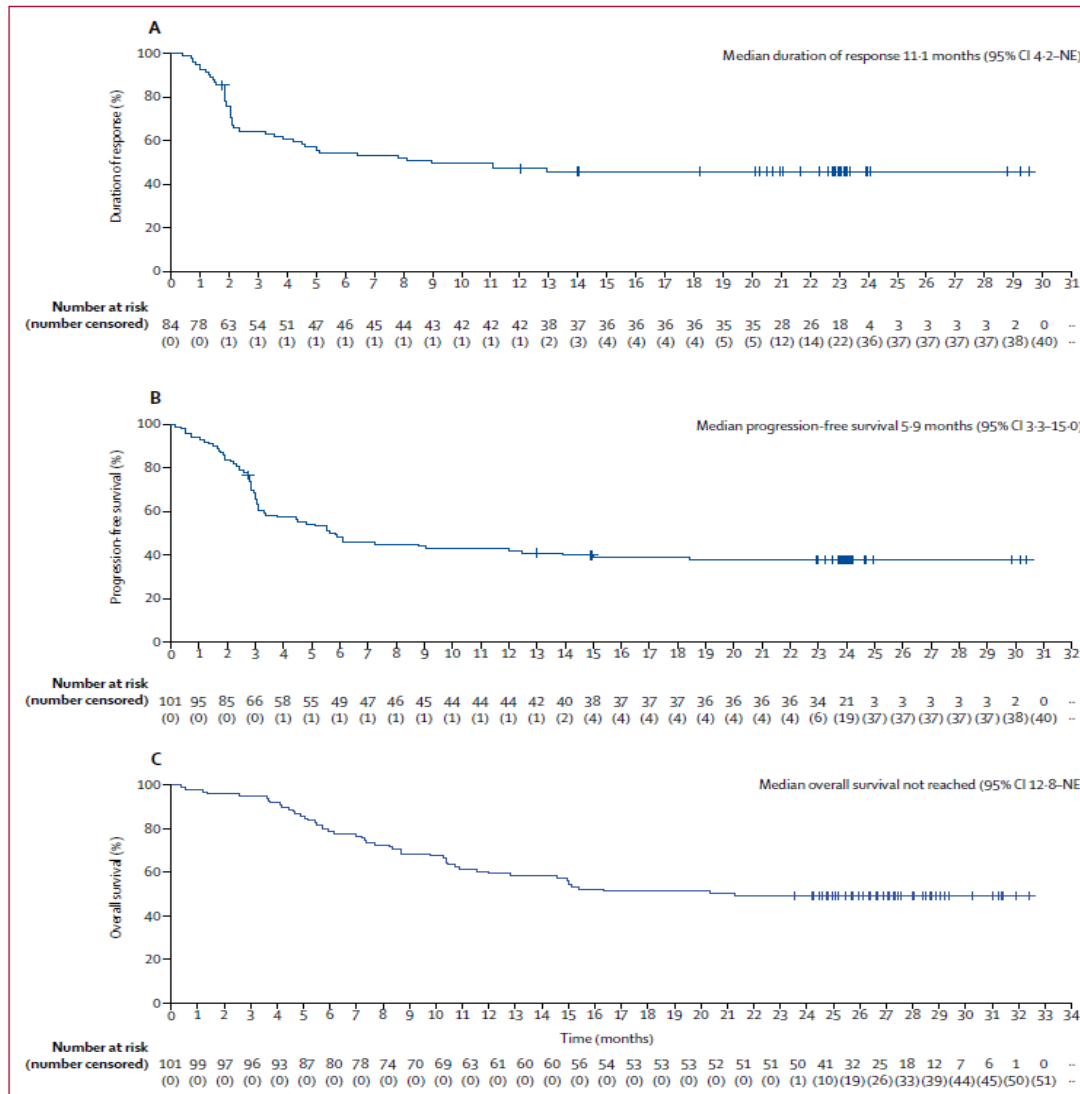
See [Comment](#) page 2

Multisenter studie med CAR19 T-celleterapi for pasienter med residiv av DLBCL

Respons på CAR19 T-celle terapi

	Investigator-assessed (n=101)	IRC-assessed (n=101)
Objective response*	84 (83%)	75 (74%)
Complete response†	59 (58%)	55 (54%)
Partial response	25 (25%)	20 (20%)
Ongoing response‡	39 (39%)	36 (36%)
Complete response	37 (37%)	35 (35%)
Partial response	2 (2%)	1 (1%)
Median duration of response, months (95% CI)	11.1 (4.2-NE)	NR (10.9-NE)
Median duration of complete response, months (95% CI)	NR (12.9-NE)	NR (NE-NE)
Median overall survival, months (95% CI)	NR (12.8-NE)	NR (12.8-NE)

Overlevelseskurver



Varighet av respons

Progresjonsfri overlevelse

Total overlevelse

Toksisitet CAR19 T ved DLBCL

- **Cytokine release syndrom** grad 3-4 hos 12%
Feber, hypotensjon, hypoksi, ødem, utslett mm
Start 2-7 dager etter behandling
Median varighet 7 dager
Noen blir intensiv-trengende
Tocilizumab (anti-IL6) terapi har god effekt
- **Neurologisk toksistet** hos 32%
Ofte konfusjon, reversibelt
- **4 dødsfall** av behandlingen i Zuma-1 studien

CAR19 T i Norge

- DNR/RH deltok i JULIET-studien for DLBCL og ALL hos yngre
- Godkjent for residiv av ALL < 25år av Beslutningsforum
- Godkjenning for residiv av DLBCL forventes i april
- To nye studier starter ved Radiumhospitalet:
ELARA: residiv av follikulært lymfom
BELINDA: residiv av DLBCL randomisert mot HMAS
- Behandlingen er foreløpig sentralisert til Radium/RH



Pakkeforløp for lymfom

Henvisning til pakkeforløp

Ved begrunnet mistanke henvises pasienten til pakkeforløp for lymfom.

Henvisningen går til sykehus med kompetent hematolog eller onkolog.

Disse utformer et pakkeforløp bestående av biopsi, radiologiske undersøkelser, benmargsundersøkelse og evt andre aktuelle undersøkelser. Dette samordnes av koordinator ved sykehus.

Av henvisningen skal det fremgå tydelig hvilke faktorer (se over) som utløser begrunnet mistanke om lymfom og pakkeforløp.

Begrunnet mistanke om lymfom – kriterier for henvisning til pakkeforløp

Begrunnet mistanke om lymfom oppstår når:

- En eller flere forstørrede lymfeknuter ≥ 2 cm uten annen forklaring
- Påvirket allmenntilstand i tillegg til forstørrede lymfeknuter
- Pasienten som har vært undersøkt radiologisk pga uklare symptomer og der disse undersøkelser gir mistanke om lymfom
- Biopsi av tumor eller lymfeknute viser lymfom

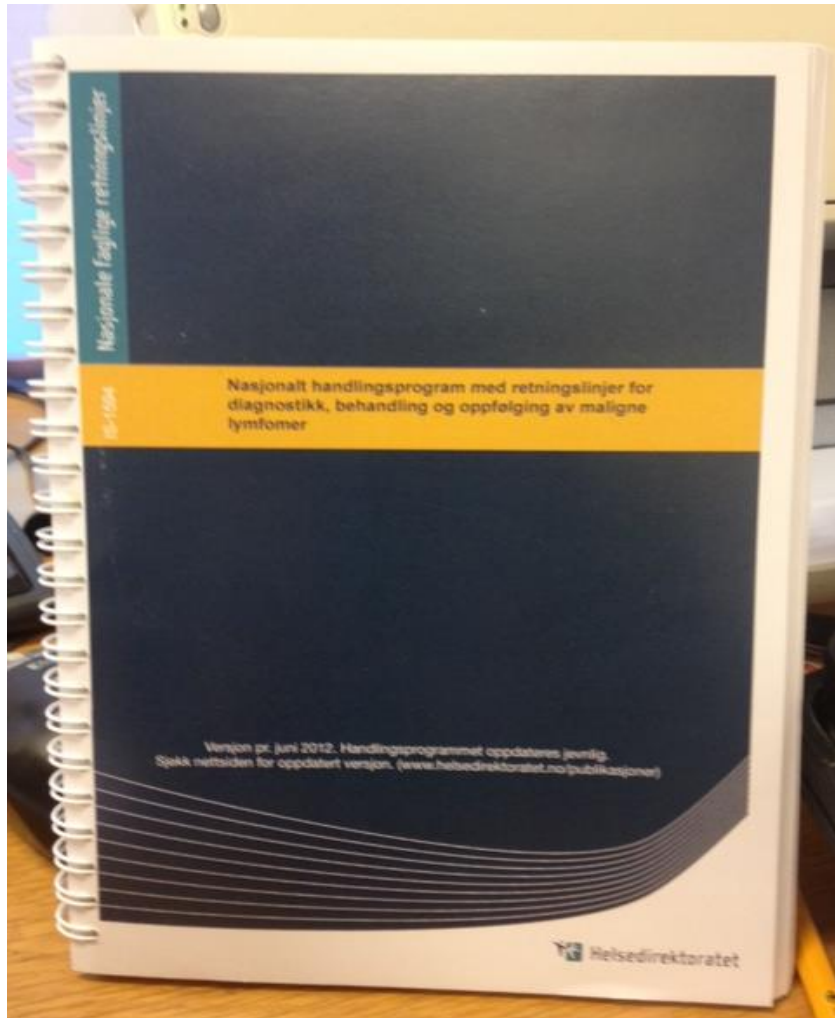
Lymfopatologi

- For pasienter som er inkludert i pakkeforløp for lymfom skal biopsimateriale sendes direkte til spesialavdeling for lymfopatologi.
- Foreløpig patologisvar bør være klart innen 3 kalenderdager og vil vanligvis kunne rapporteres som
 - 1) Lymfom
 - 2) Annen kreftsykdom
 - 3) Godartet tilstand.
- Endelig patologisvar skal foreligge innen 7-10 kalenderdager

Tabell over forløpstider

Fra henvisning er mottatt på utredende avdeling til oppmøte		4 kalenderdager
Fra oppmøte på utredende avdeling til avsluttet utredning		14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling eller observasjon	Stråleterapi	10 kalenderdager
	Kjemoterapi/immunterapi eller beslutning om observasjon	3 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling eller observasjon	Stråleterapi	28 kalenderdager
	Kjemoterapi/immunterapi eller beslutning om observasjon	21 kalenderdager

Nasjonalt Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av lymfekreft – oppdatert Januar 2019



<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-lymfomer>

Takk for oppmerksomheten

(i all beskjedenhet)

