UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

4. Deutsches „Mantelzell-Forum“

Darmstadt

08. Oktober 2017

Dr. med. Alexander Desuki
Zentrumkoordinator UCT Mainz

UNIVERSITÄTSmedizin.

uct | Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen MAINZ

Fragen?
Gerne jederzeit!

Epidemiologie

- Ca. 6-9% aller Lymphome
- Mittleres Erkrankungsalter ca. 70
- 1-2/100.000 Jährliche Inzidenz
- Vergleich Kolonkarzinom: 81/100.000 Jährliche Inzidenz
- Männer>Frauen
- Insgesamt eine seltene Entität (somit schwierigere Studienrektruierung)
- Viele Empfehlungen beruhen aus einarmige Studien bzw. Phase II mit im Vergleich zu anderen Entitäten geringen Fallzahlen

Leitline Mantelzellymphom, Sand Juni 2017, Verfasser: M. Dreyling https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom

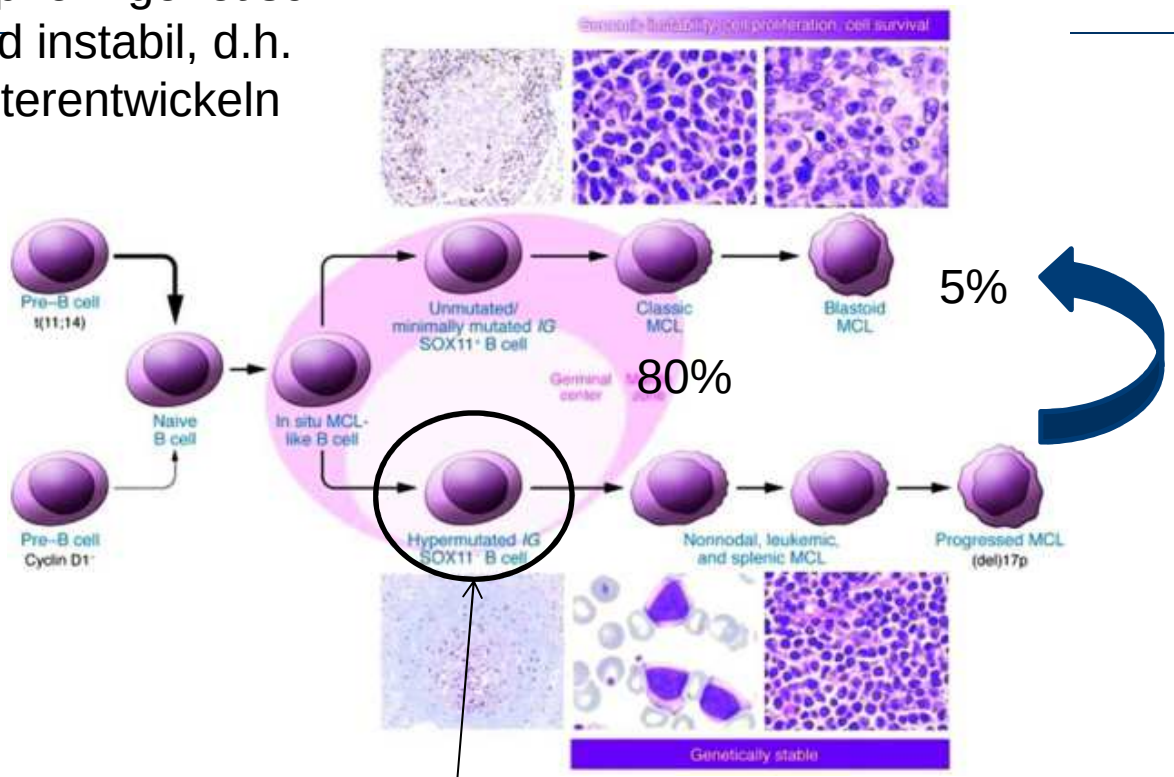
Erkrankungsverlauf

- Zitat Onkopedia: „Das Mantelzell-Lymphom wird unter den indolenten Lymphomen geführt, zeigt jedoch in den meisten Fällen einen klinisch aggressiven Verlauf“?!?!
- Im Prinzip eine Art Zwitter
  - Zellherkunft eher reif-> also indolent
  - Klinischer Verlauf eher rasch progredient mit Krankheitssymptomatik-> aggressiv
- Behandlungsprinzipen
  - Aggressive Lymphome: Direkte Behandlung, unabhängig von Symptomatik oder Stadium
  - Indolente Lymphome im Stadium (II)III-IV: Behandlung nur bei Symptomatik und/oder unmittelbar drohenden Beschwerden
  - Wie bringen wir jetzt diese Behandlungsindikationen in Einklang mit dem MCL??

Leitline Mantelzellymphom, Sand Juni 2017, Verfasser: M. Dreyling https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom

Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management

Mantelzellymphom genetisch heterogen und instabil, d.h. kann sich weiterentwickeln



15%

Hypermutierter IG-Rezeptor=
Zeichen für reife B-Zelle=
langsames Wachstum
Sox11 negativ

American Journal of Hematology
Volume 92, Issue 8, pages 806-813, 12 JUL 2017 DOI: 10.1002/ajh.24797
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24797/full#ajh24797-fig-0001

Risikoscore: sMIPI und cMIPI

Points	Age (years)	ECOG	LDH (ULN)	WBC (10^9/l)
0	<50	0–1	<0.67	<6.700
1	50–59	–	0.67–0.99	6700–9.999
2	60–69	2–4	1.00–1.49	10.000–14.999
3	>70	–	≥1.50	≥15.000

0-3: Low
4-5: Intermediate
6-11: High

MIPI risk group (weight in MIPI-c)	Ki-67 index (weight in MIPI-c)	MIPI-c risk group (sum of weights)
Low (0)	< 30% (0)	Low (0)
Low (0)	≥ 30% (1)	Low-intermediate (1)
Intermediate (1)	< 30% (0)	Low-intermediate (1)
Intermediate (1)	≥ 30% (1)	High-intermediate (2)
High (2)	< 30% (0)	High-intermediate (2)
High (2)	≥ 30% (1)	High (3)

Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†
Ann Oncol. 2014;25(suppl_3):iii83-iii92. doi:10.1093/annonc/mdu264

Für wen watch & wait

Asymptomatischer Patient/in

Morphologisch Indolenter Verlauf:
-KM Befall ohne Lymphknotenbefall
-IGHV hypermutiert
-Sox11 negativ

Klinisch Indolenter Verlauf:
-cMIPI Low-Low intermediate
Je nach Alter und AZ ggf. auch High-intermediate

Kontrollen

- Initial engmaschig: Körperliche Untersuchung+ Labor+ggf. Sonographie
- Bei stabilem Befund größere Abstände bis 3 Monate
- Mediane Zeit bis Behandlung: 12 Monate (4-128 Monate) nach Martin P, Chadburn, A, Christos P, et al. Out-come of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;**27**:1209–1213.
- In Studie kein Hinweis auf Prognoseverschlechterung durch abwarten, eher sogar besser (da Niedrigrisiko-Gruppe)

Qualitätsbeurteilung von Therapien

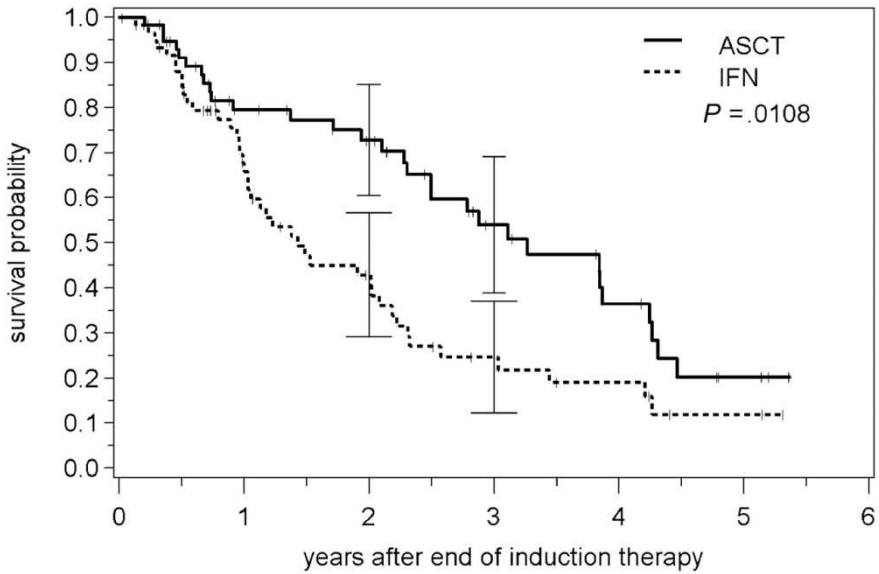
- ORR: Overall-Response: d.h. Gesamtansprechen, sprich wieviele Tumore haben wie gut angesprochen
- PFS: Progressionsfreies Überleben d.h. Zeit seit Einleiten der Therapie bis Rezidiv bzw. Erkrankungsfortschreiten
- OS: Gesamtüberleben

Therapie

- 1. Patienten (biologisch) <65 Jahre:
  - Intensive Behandlung mit R-DHAP (französisch) bzw. 3x R-CHOP21 und R-DHAP im Wechsel
  - Danach autologe Stammzelltransplantation
  - Danach Rituximab-Erhaltung alle 2 Monate
  - Aktuelle Empfehlung laut DGHO und ESMO

1. Wichtiges Prinzip: Auto-Tx

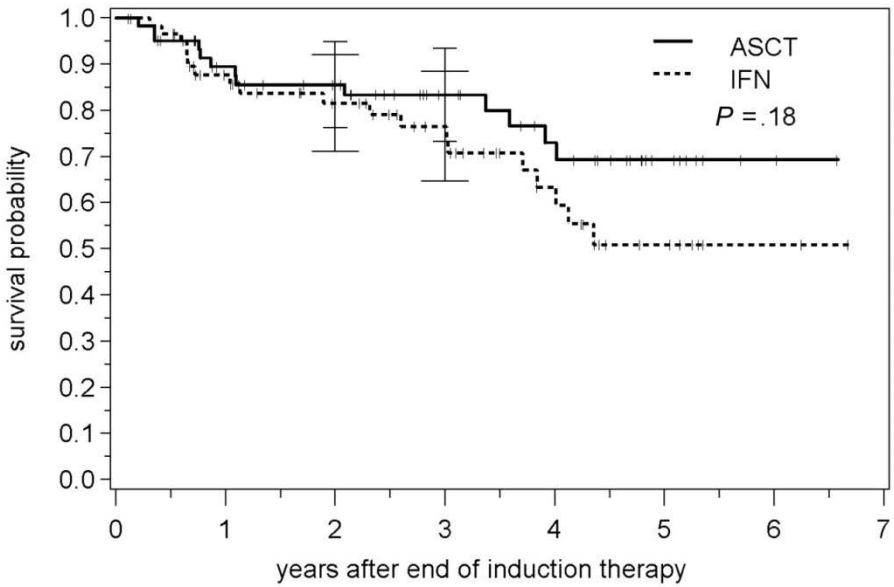
PFS



numbers of patients at risk

ASCT	62	38	31	17	10	3
IFN	60	33	19	9	6	2

OS



numbers of patients at risk

ASCT	62	46	39	27	20	9	2
IFN	60	45	36	27	16	7	2

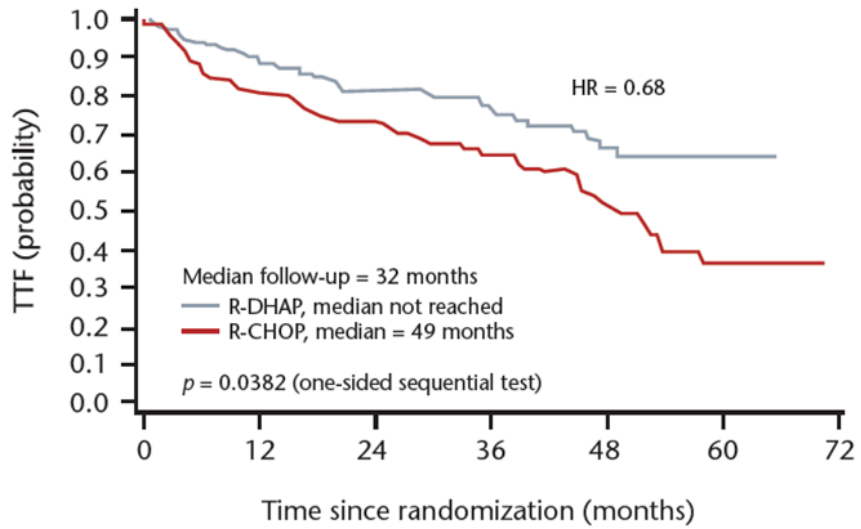
Martin Dreyling et al. Blood 2005;105:2677-2684

©2005 by American Society of Hematology

blood

2. Wichtiges Prinzip: Hochdosiertes Cytarabin

Figure 1. Time to treatment failure in younger patients with MCL receiving R-DHAP or R-CHOP



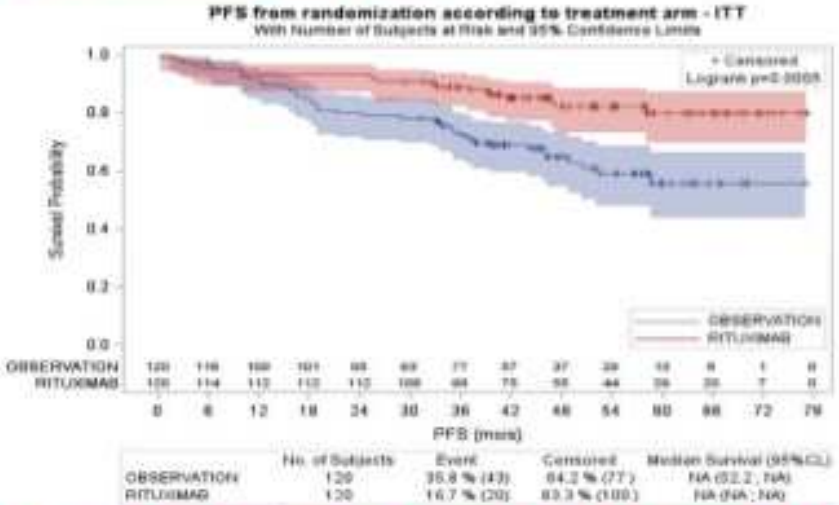
HR = hazard ratio; ICML = International Conference on Malignant Lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-DHAP = rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin; TTF = time to treatment failure

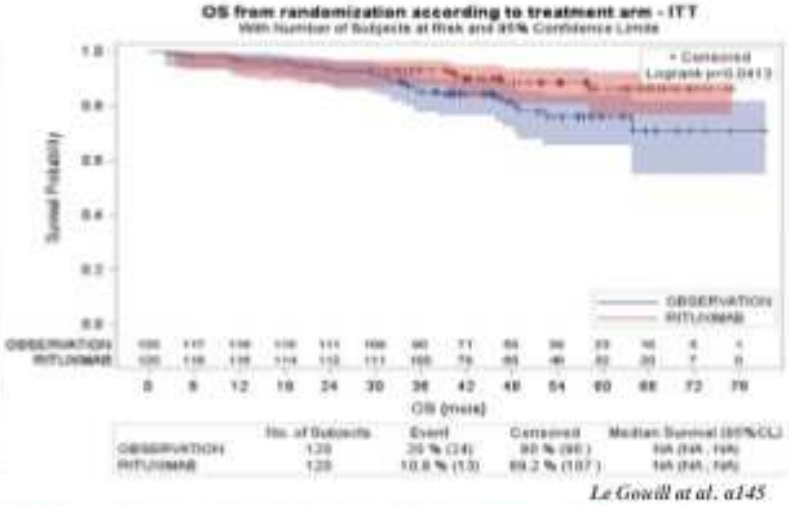
Adapted from Hermine O, et al. ICML 2011

3. Wichtiges Prinzip: Rituximab-Erhaltung

Prevention of Relapse after HCT

Rituximab Maintenance after Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Survival in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Final Results of the Randomized Phase 3 LyMa Trial of the Lysa/Goelams Group a145





Le Gouill at al. a145

RM after ASCT prolongs EFS, PFS and OS. Thus, 4 courses of R-DHAP plus ASCT followed by RM maintenance (one infusion every 2 month for 3 years) is a new standard of care for young MCL patients

Slides courtesy of Prof. Le Gouill

The James

NCI CCC

THE OHIO STATE UNIVERSITY
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Problematik

- Häufig nur Phase II Studien
- Viele nur einarmig sprich nur getestet gegen „historischen“ Vergleich
- Was in nur einer Studie beweisen wurde, wird häufig direkt als Standard gesehen
- Gründe hierfür: S. Anfang
- Somit ist kein „absolut bestes“ Protokoll

Table 5. Dose-intensified first-line therapy in MCL (phase II/III trials)

	Study features	Assessable patients	Therapeutic regimen	ORR% (CR%)	Median PFS (years)	Median OS (years)	Dropout rate	TRM	Secondary tumour rate
ASCT-based regimens									
Dreyling et al. [25, 26]	Phase III, randomised	122	CHOP + TBI + ASCT versus CHOP + TBI + IFNα	98 (81) versus 99 (37)	3.3 versus 1.4	NR (83% 3-year OS) versus NR (77% 3-year OS)	13% versus N/A	5% versus 0%	5%
Hermine et al. [28]	Phase III, randomised	455	R-CHOP + TBI + ASCT versus R-CHOP/R-DHAP + HD-AraC + ASCT	98 (63) versus 99 (61)	3.8 versus 7.3	6.8 versus NR	N/A	4%	N/A
Eskelund et al. [55]	Phase II	160	R-Maxi-CHOP + HD-AraC + ASCT	96 (54)	7.4	NR (64% 10-year OS)	9%	5%	4%
Delarue et al. [56]	Phase II	60	R-CHOP/R-DHAP + HD-AraC + ASCT	100 (96)	6.9	NR (75% 5-year OS)	18%	1.5%	18%
Le Gouill et al. [27]	Phase III, randomised	299	R-DHAP + ASCT versus R-DHAP + ASCT + R maintenance	83 (77)	NR (73% 3-year PFS) versus NR (89% 3-year PFS)	NR (84% 3-year OS) versus NR (93% 3-year OS)	N/A	N/A	N/A
Non-ASCT-based regimens									
Romaguera et al. [31]	Phase II, monocentric	97	R-hyper-CVAD	N/A	4.6	NR (64% 10-year OS)	29%	8%	5%
Merli et al. [32]	Phase II, multicentric	60	R-hyper-CVAD	83 (72)	NR (73% 5-year PFS)	NR (61% 5-year OS)	63%	6.5%	1.5%
Bernstein et al. [33]	Phase II, multicentric	49	R-hyper-CVAD	86 (55)	4.8	6.8	39%	2%	4%

ASCT, autologous stem cell transplantation; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; DHAP, dexamethasone, cytarabine and cisplatin; CR, complete response; HD-AraC, high dose cytarabine; hyper-CVAD, hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine; IFNα, interferon alpha; Maxi-CHOP, maximum-strength CHOP; MCL, mantle cell lymphoma; N/A, not applicable; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, rituximab; TBI, total body irradiation; TRM, transplant-related mortality.

Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†
Ann Oncol. 2014;25(suppl_3):iii83-iii92. doi:10.1093/annonc/mdu264

Nordisches Protokoll Nachbeobachtung

- Medianes PFS 8,5 Jahre (absolute bestes PFS)
- Medianes OS 12,7Jahre (sehr gutes OS!)
- Kritik: Einarmig, geringe Fallzahl, Drop-Outs
- Kein Plateau bzgl. Überleben, die meisten Tode Lymphom-assoziiert-> keine Heilung durch dieses Protokoll

Therapie

- Ältere Patienten: Biologisch >65 Jahre:
- R-CHOP
- Oder R-Bendamustin (besser?)
- Ansprechen: ORR 90% (CR ca. 40%), PFS 16-22 Monate, OS 4,5-5 Jahre
- Oder VR-CAP
- Oder R-BAC500
- Mit anschließender Rituximab-Erhaltung über 2 Jahre

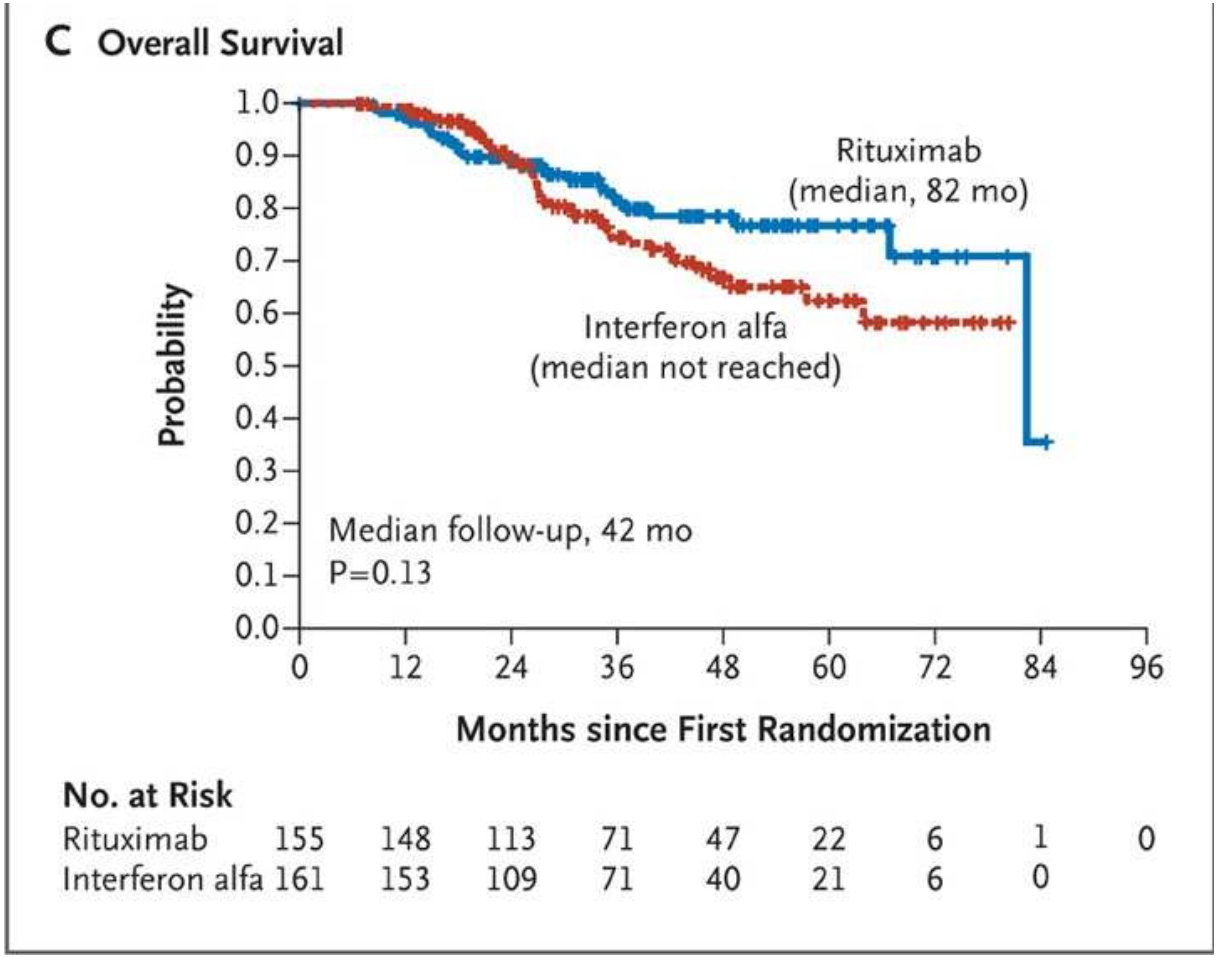
Table 4. Conventional first-line immunochemotherapy in MCL (phase III studies)

Author	Study features	Assessable patients	Therapeutic regimen	ORR% (CR%)	Median PFS (months)	2-Year OS
Lenz et al. [14]	Phase III, randomised	112	CHOP versus R-CHOP	75 (7) versus 94 (34)	21 versus 14 (TTF)	76% versus 76%
Herold et al. [54]	Phase III, randomised	90	MCP versus R-MCP	63 (15) versus 71 (32)	18 versus 20	52% versus 55% (4-year OS)
Kluin-Nelemans et al. [15]	Phase III, randomised	485	R-CHOP versus R-FC	86 (34) versus 78 (40)	58% versus 29% (4-year DOR)	62% versus 47% (4-year OS)
			R versus IFNα			79% versus 67% (4-year OS)
Rummel et al. [16]	Phase III, randomised	514 (94 MCL)	R-CHOP versus BR	91 (30) versus 93 (40)	21 versus 35	No differences
Robak et al. [17]	Phase III, randomised	487	R-CHOP versus VR-CAP	89 (42) versus 92 (53)	16 versus 31	54% versus 64% (4 years)

BR, bendamustine and rituximab; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CR, complete response; DOR, duration of response; FC, fludarabine and cyclophosphamide; IFNα, interferon alpha; MCL, mantle cell lymphoma; MCP, melphalan, chlorambucil and prednisone; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, rituximab; TTF, time to failure; VR-CAP, bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone.

Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†
Ann Oncol. 2014;25(suppl_3):iii83-iii92. doi:10.1093/annonc/mdu264

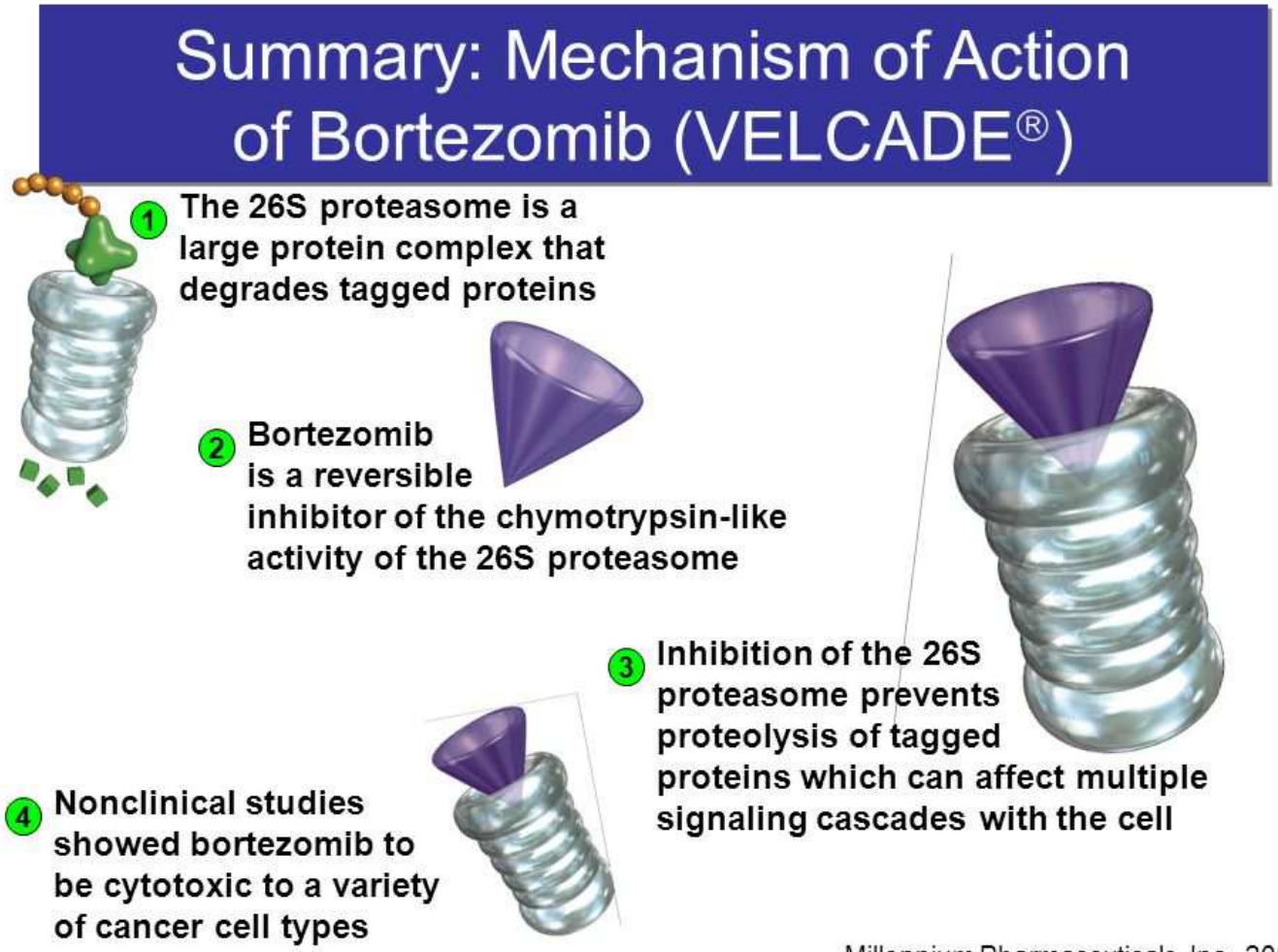
Rituximab-Erhaltung



PFS mit Rituximab - Erhaltung ca. 4,5 Jahre

Kluin-Nelemans HC et al. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920.

Bortezomib



Millennium Pharmaceuticals, Inc., 2003.
Adams J. *Drug Discov Today*. 2003;8:307-315.

Vereinfacht: Bortezomib verstopft das Klo

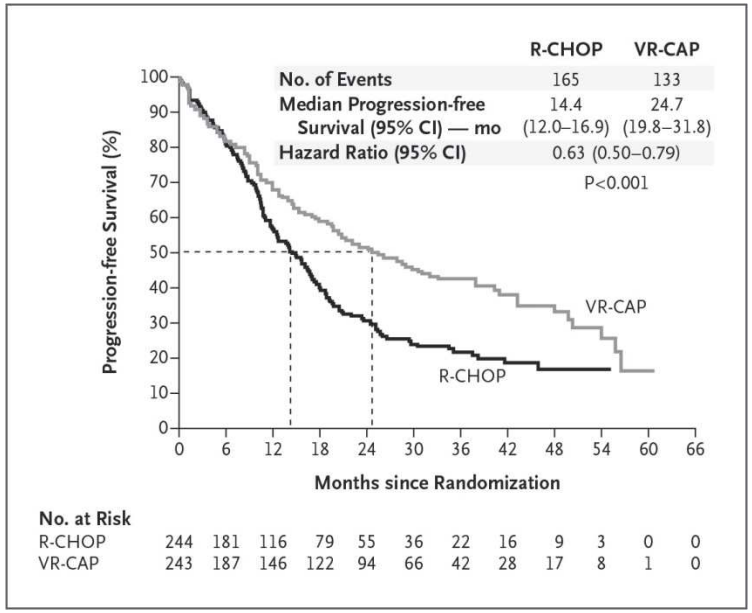
Steckbrief: Bortezomib

- Zugelassen für MM in vielen Indikationen, nun auch für MCL 1st line in Europa und in USA als Monotherapie im rez. MCL
- Applikation s.c./(i.v.)
- Hauptnebenwirkung:
  - Zellarmut(Thrombopenie!), reversibel
  - Hauptlimitation: Polyneuropathie, kumulativ, teils sehr schwer und persistierend

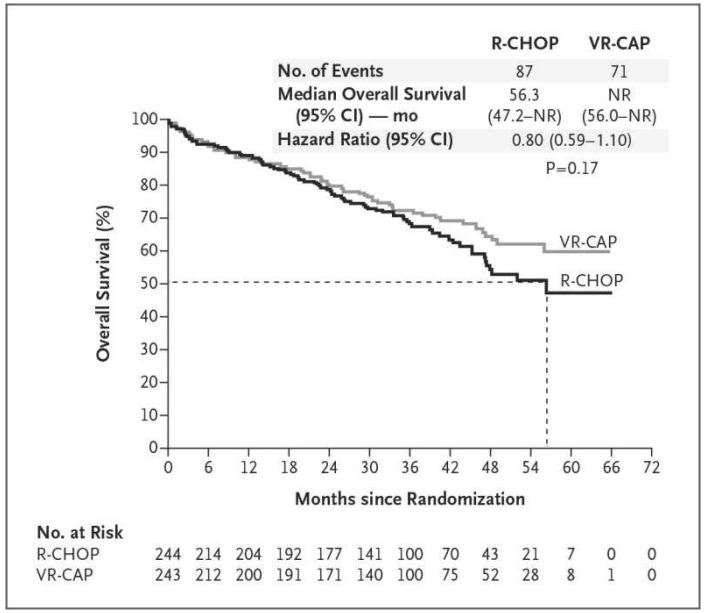
Fachinformation Velcade®, Stand Januar 2014

VR-CAP

PFS



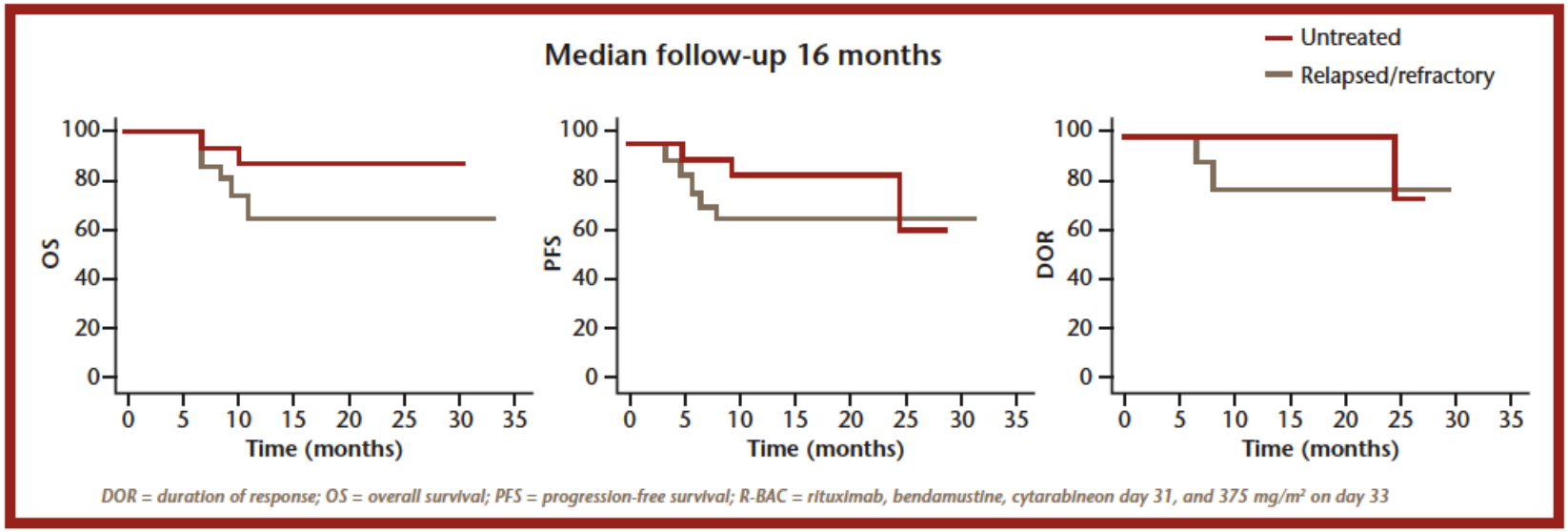
OS



Robak T et al. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):944-53.

R-BAC

Figure 1. Overall survival, progression-free survival and duration of response following R-BAC



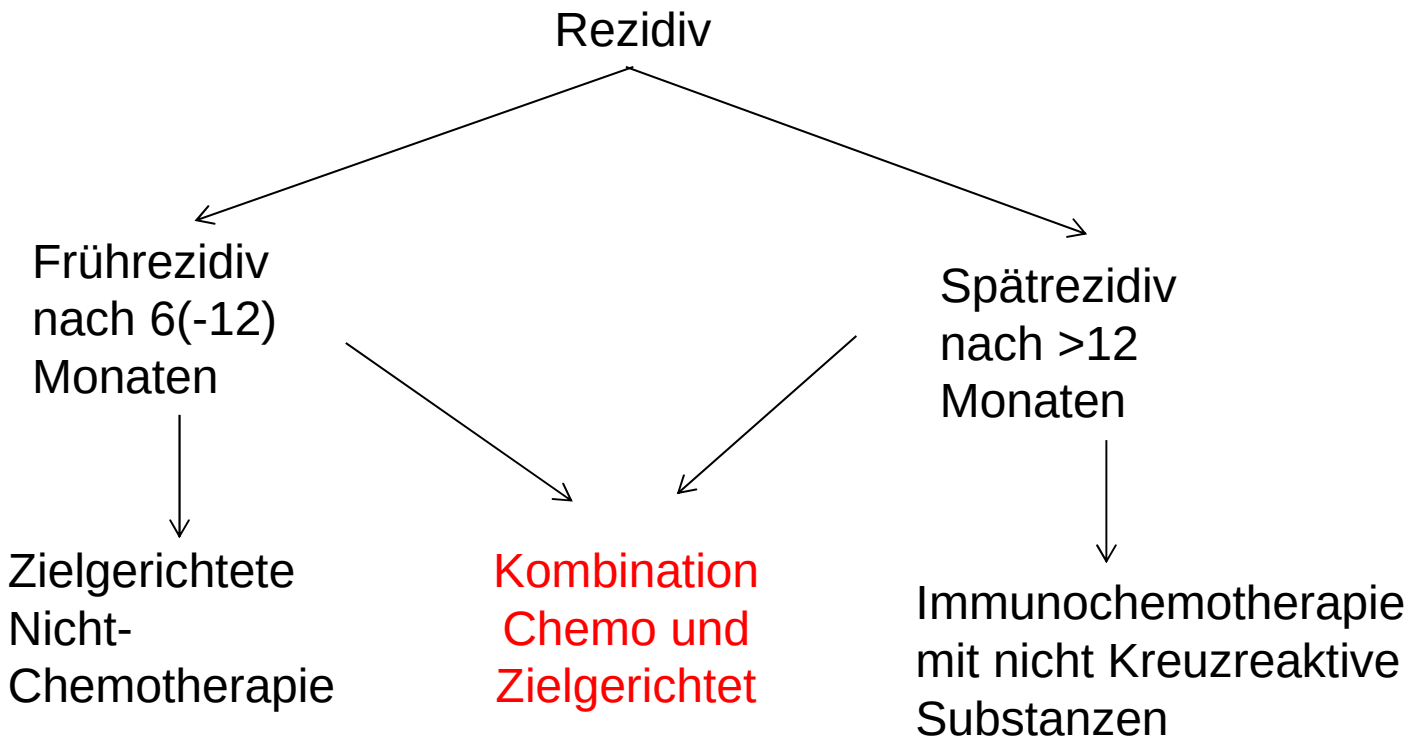
CR-Rate: unbehandelte 85%, vorbehandelte 76%
ORR: unbehandelte 95%, vorbehandelte 82%

Visco C, Zambello R, Paolini R, et al. Rituximab, bendamustine and cytarabine (R-BAC) is a very active regimen in patients with mantle cell lymphoma not eligible for intensive chemotherapy or autologous transplant. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118(21):2677.

Aber!

- Toxisch: Hohe Rate an Abbrechern, hohe Rate an Transfusionen und Grad 3 oder 4 hämatologischen NW
- Einarmige Studie
- Geringe Patientenzahl: 20 unbehandelte und 20 behandelte
- Somit sicherlich nur als Trend zu deuten, es folgen jedoch weitere Studien hier
- Insbesondere in der 2nd line eine gute Möglichkeit, auch für jüngere Patienten

Behandlung im Rezidiv



Rezidivprotokolle

- R-BAC
- R-Bendamustine
- (R-HAD)
- (R-CHOP)

R-Bendamustine

PFS: 24 Monate
OS: >48 Monate
ORR: 90%,60% CR,

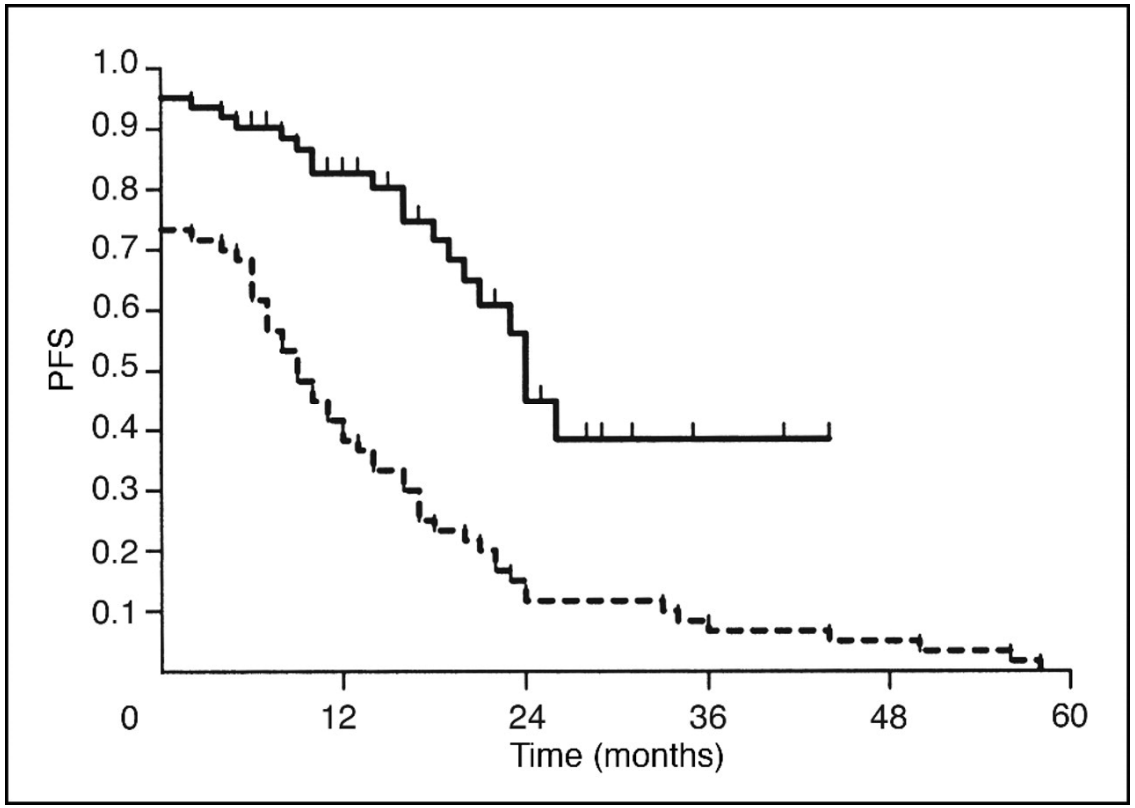


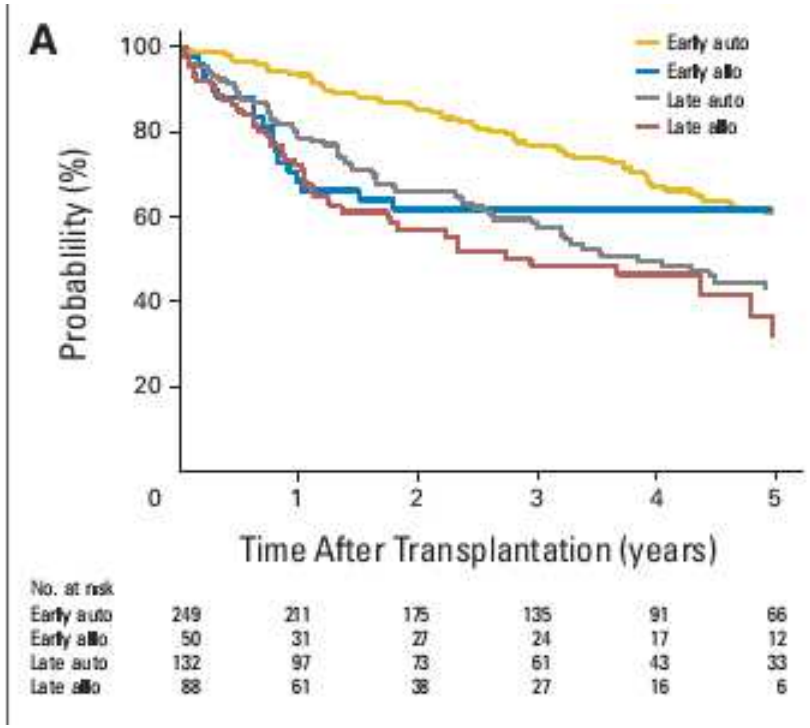
Fig 4. Comparison of progression-free survival (PFS) with bendamustine plus rituximab (BR) and previous treatment for all patients. Median PFS for BR 24 months, median PFS for previous treatment 9 months (P < .0001).

Published in: Mathias J. Rummel; Salah E. Al-Batran; Soo-Z. Kim; Manfred Welslau; Ralf Hecker; Dorothea Kofahl-Krause; Klaus-M. Josten; Heinz Dürk; Andreas Rost; Michael Neise; Ulrich von Grünhagen; Kai U. Chow; Martin-L. Hansmann; Dieter Hoelzer; Paris S. Mitrou; *JCO* **2005,** 23, 3383-3389.
DOI: 10.1200/JCO.2005.08.100
Copyright © 2005

Allogene PBSZT

- Grundsätzlich bei Rezidiv nach Autologer Transplantation diskussionswürdig
- Bei langer initialer Remission eher nicht im 1. Rezidiv
- Stellenwerte durch Ibrutinib ebenfalls etwas nach hinten gerückt
- Einziger Kurativer Ansatz
- Hier wirkliche Plateauentwicklung in Überleben
- Hauptproblem eher TRM
- Vor allem aufgrund des mittlere Erkrankungsalters Problematisch
- RIC mit geringere TRM
- Keine Empfehlung in 1st line Allo
- Diskussion 2nd Auto-Tx nur in Spezialfällen
- Im Vordergrund steht die TRM , als der Rückfall

OS



Rückfall:
Auto 32% vs. Allo15% early
Auto 58% vs. Allo 31% late

TRM
Auto 3% vs. Allo 25% early
Auto 9% vs. Allo17% late

Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality.
Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A, Costa LJ, Freytes CO, Gale RP, Hamadani M, Holmberg LA, Inwards DJ, Lazarus HM, Maziarz RT, Munker R, Perales MA, Rizzieri DA, Schouten HC, Smith SM, Waller EK, Wirk BM, Laport GG, Maloney DG, Montoto S, Hari PN.
J Clin Oncol. 2014 Feb 1;32(4):273-81. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454. Epub 2013 Dec 16.
PMID:

RIC-Allo

OS

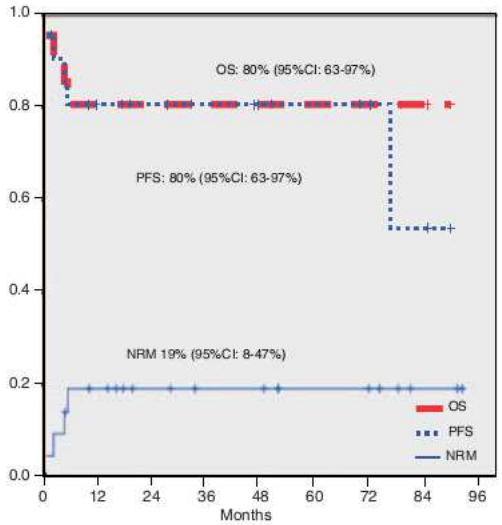
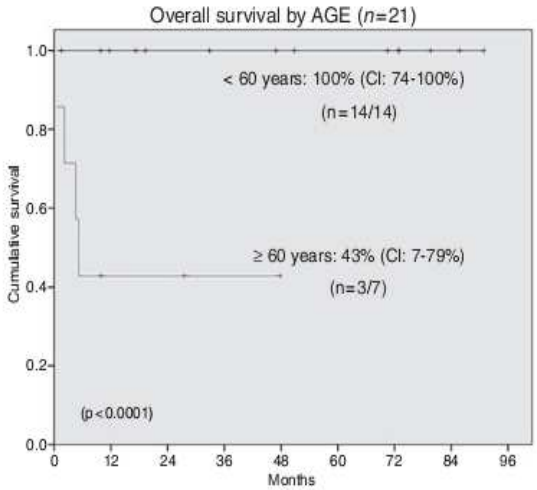


Figure 1. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and nonrelapse mortality (NRM) of the patients after median followup of 48 months.

Effektivität:
4/5 PR->CR

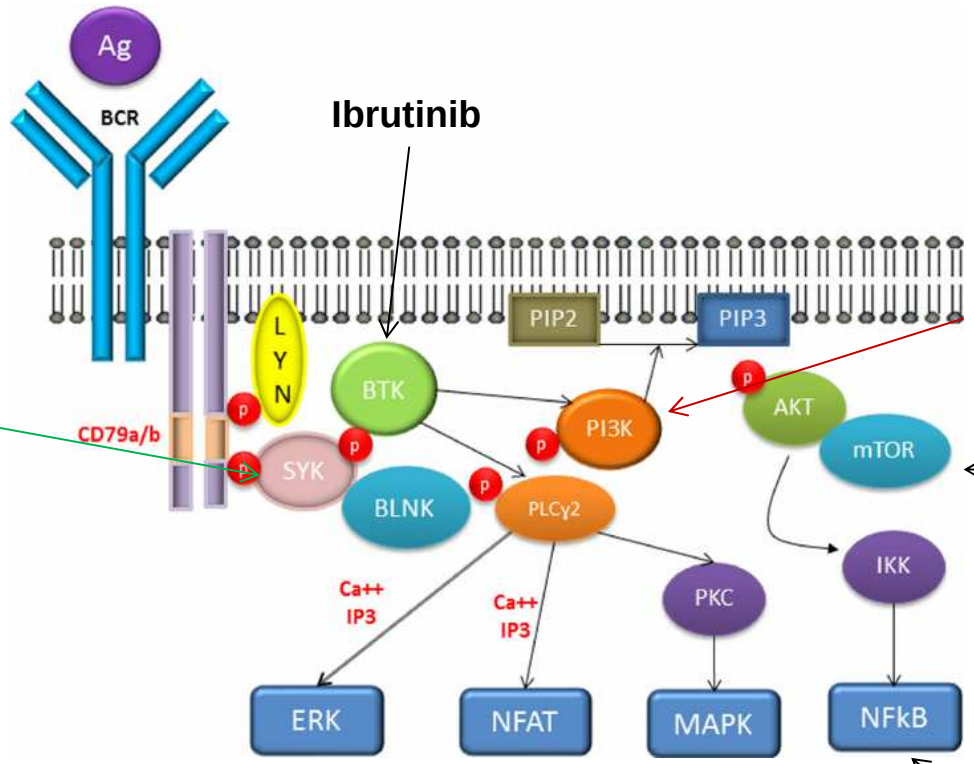
OS nach Alter



ıre 2. Overall survival (OS) according to age groups.

Long-Term Results of Fludarabine/Melphalan as a Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Mantle Cell Lymphoma: The GELTAMO Experience.
Cruz JG, Martino R, Balsalobre P, Heras I, Piñana JL, Serrano D, de la Serna J, Tomás JF, Díez-Martíin JL, Caballero D.
Ther Adv Hematol. 2011 Feb;2(1):5-10. doi: 10.1177/2040620710396752.

Molekulare Targets



Ibrutinib

Idelalsib

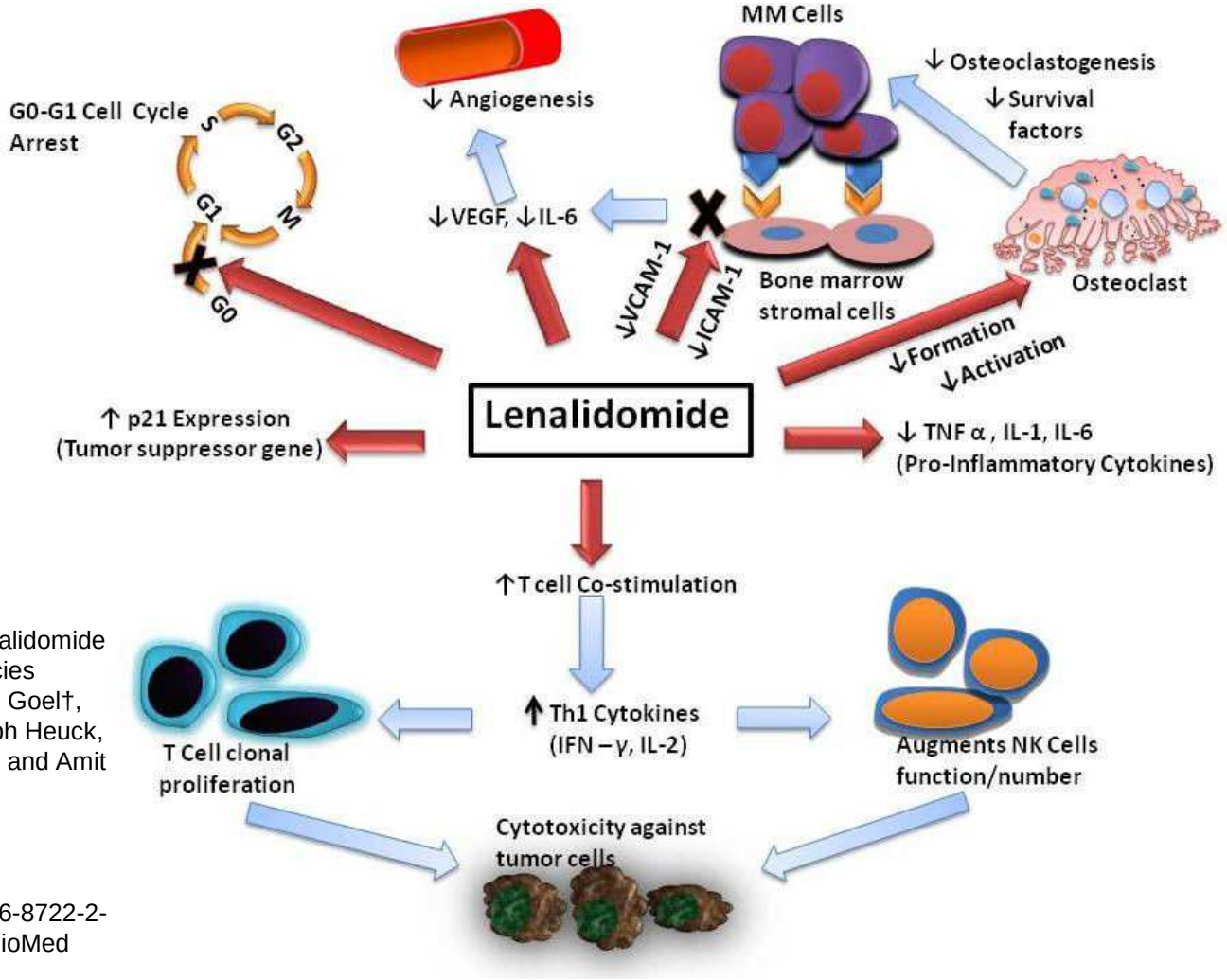
Syk-Inhibitoren

Temsirolimus

Bortezomib

Core Evid. 2013;8:37-45. doi: 10.2147/CE.S34068. Epub 2013 May 16.
Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia.
Chavez JC1, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J.

Sonderfall Lenalidomid



Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies
Venumadhav Kotla†, Swati Goel†, Sangeeta Nischal, Christoph Heuck, Kumar Vivek, Bhaskar Das and Amit VermaEmail author
†Contributed equally
Journal of Hematology & Oncology20092:36
https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-36© Kotla et al; licensee BioMed Central Ltd. 2009

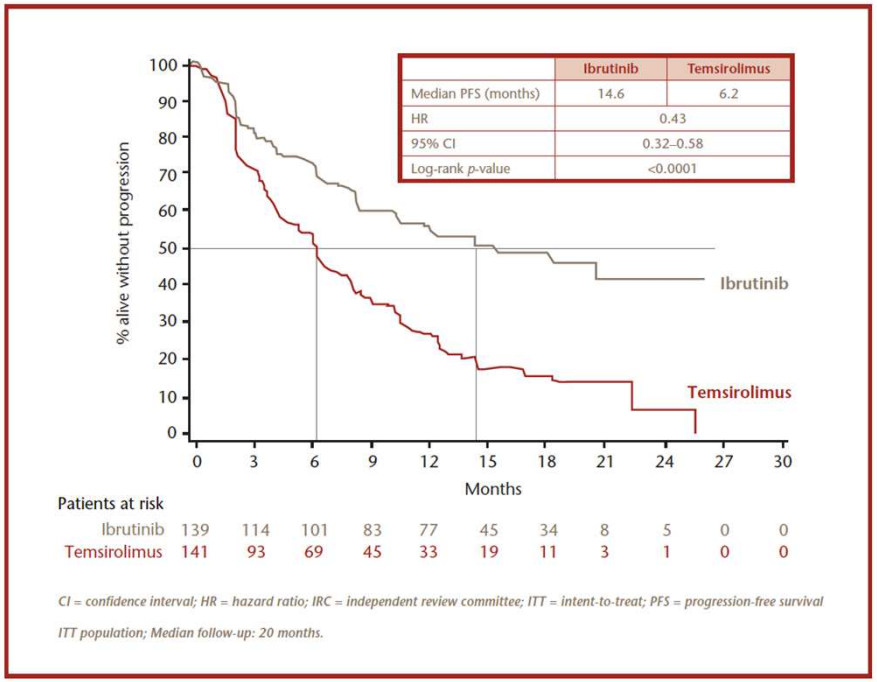
Ibrutinib

- BTK-Inhibitor
- Jedoch „dirty“, d.h. Interaktion mit anderen Pathways-> Nebenwirkungen
- Erster Zugelassener BTK-Inhibitor

PFS

OS

Figure 1. IRC-assessed PFS

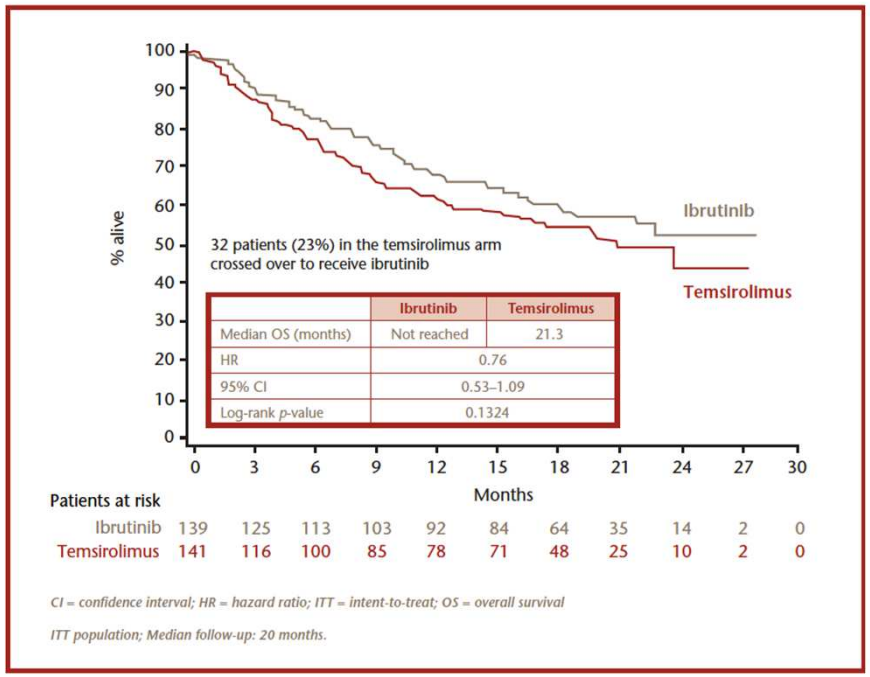


	Ibrutinib	Temsirolimus
Median PFS (months)	14.6	6.2
HR	0.43	
95% CI	0.32–0.58	
Log-rank *p*-value	<0.0001	

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IRC = independent review committee; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival

ITT population; Median follow-up: 20 months.

Figure 3. Overall survival



	Ibrutinib	Temsirolimus
Median OS (months)	Not reached	21.3
HR	0.76	
95% CI	0.53–1.09	
Log-rank *p*-value	0.1324	

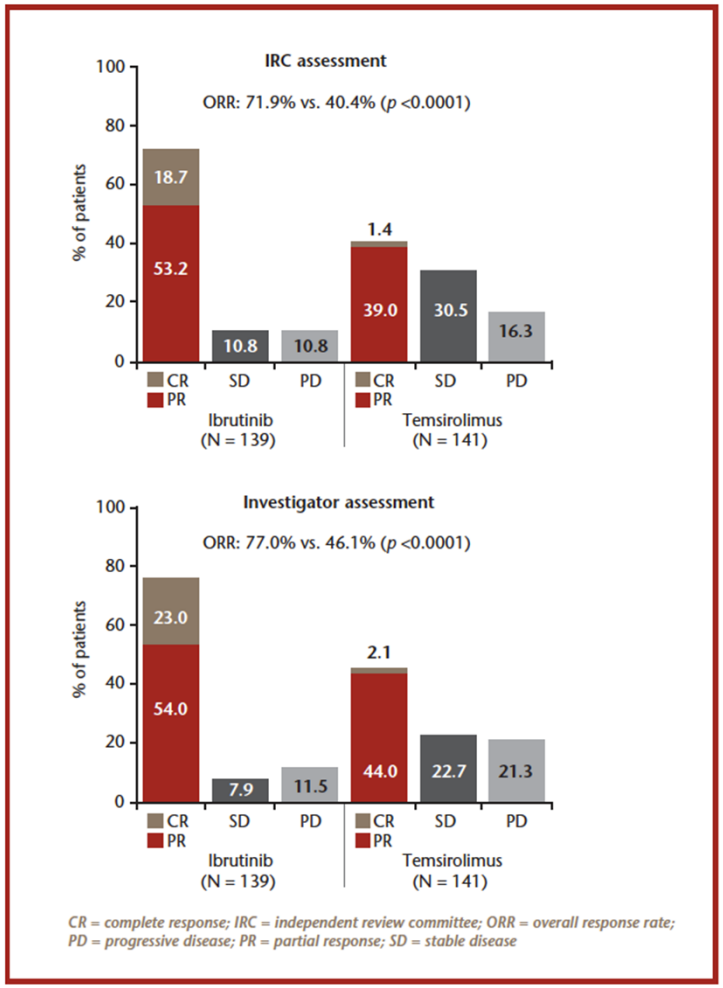
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival

ITT population; Median follow-up: 20 months.

Rule S, et al. ASH 2015:469

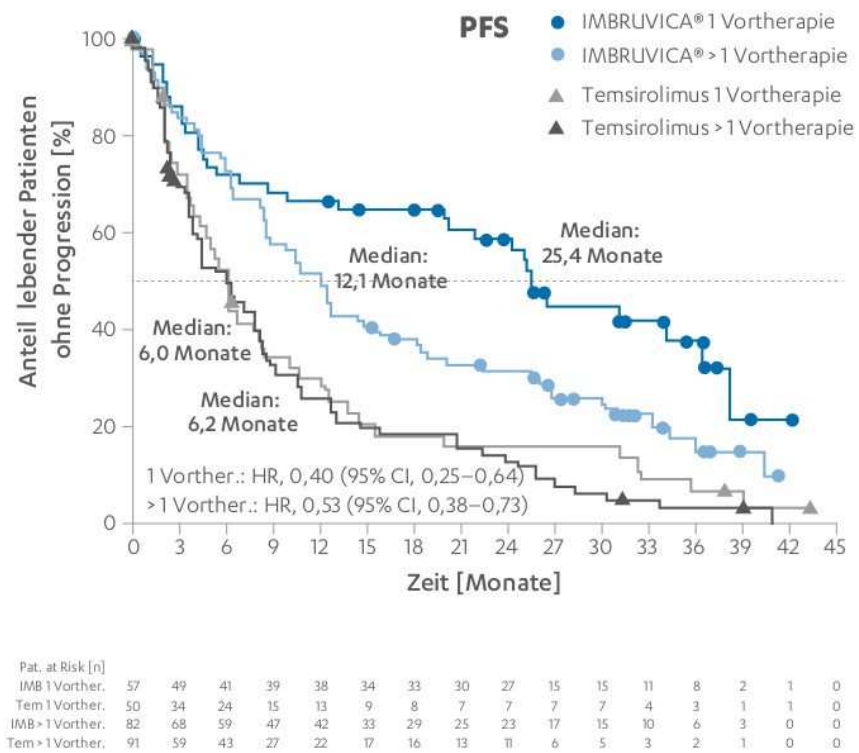
ORR

Figure 2. ORR assessed by IRC and investigator



Rule S, et al. ASH 2015:469

PFS nach Vortherapien



[1] Rule S et al., ICML 2017 oral presentation Abstract #134

Nach Ibrutinibversagen jedoch insgesamt schlechtes weiteres Therapieanspreche

Ibrutinib: Datenblatt

- Orale Einnahme, unabhängig von Mahlzeit
- 4 Tbl à 140mg =560mg
- Dauerhafte Therapie bis zum Progress
- Falls eine Einnahme vergessen wird, sollte diese am Tag der Einnahme nachgeholt werden

Fachinformation Imbruvica® Stand Februar 2017

Ibrutinib: Besonderheiten der Einnahme

- 1/2h vor und 1/2h nach dem Essen ungefähr gleicher Spiegel
- Bei Einnahme zu vor allem fettreichem Essen höhere Aufnahme
- Empfehlung: Einnahme immer unter gleichen Bedingungen
- Unzerkaut, nicht geöffnete Kapseln mit einem Glas Wasser
- Trinkmenge: ca. 1,5l-2l/d
- Welche Nahrungsmittel sind zu meiden
  - Grapefruit & Sevilla Orangen (Bitterorangen)-> Hemmen Abbau
  - Stark Vitamin E haltige Speisen-> Fischöle in hohen Dosen oder Leinsamen in sehr großen Mengen-> Hemmen Blutplättchenaggregation

Fachinformation Imbruvica® Stand Februar 2017

Besonderheiten unter Ibrutinib

- Bei Leberbeschwerden sollte die Dosis auf 1 Tbl. am Tag reduziert werden
- Der Abbau und somit die Überdosierung von Ibrutinib kann vor allem in Kombination mit anderen Medikamenten auftreten
- Betrifft vor allem: Clarithromycin (Antibiotikum bei Atemwegsinfekten), Rifampicin (Antibiotikum), Ciprofloxacin (Antibiotikum), Voriconazol (Anti-Pilz-Mittel), Ciclosporin (Immunsupressivum nach Stammzell-Tx), u.v.m.

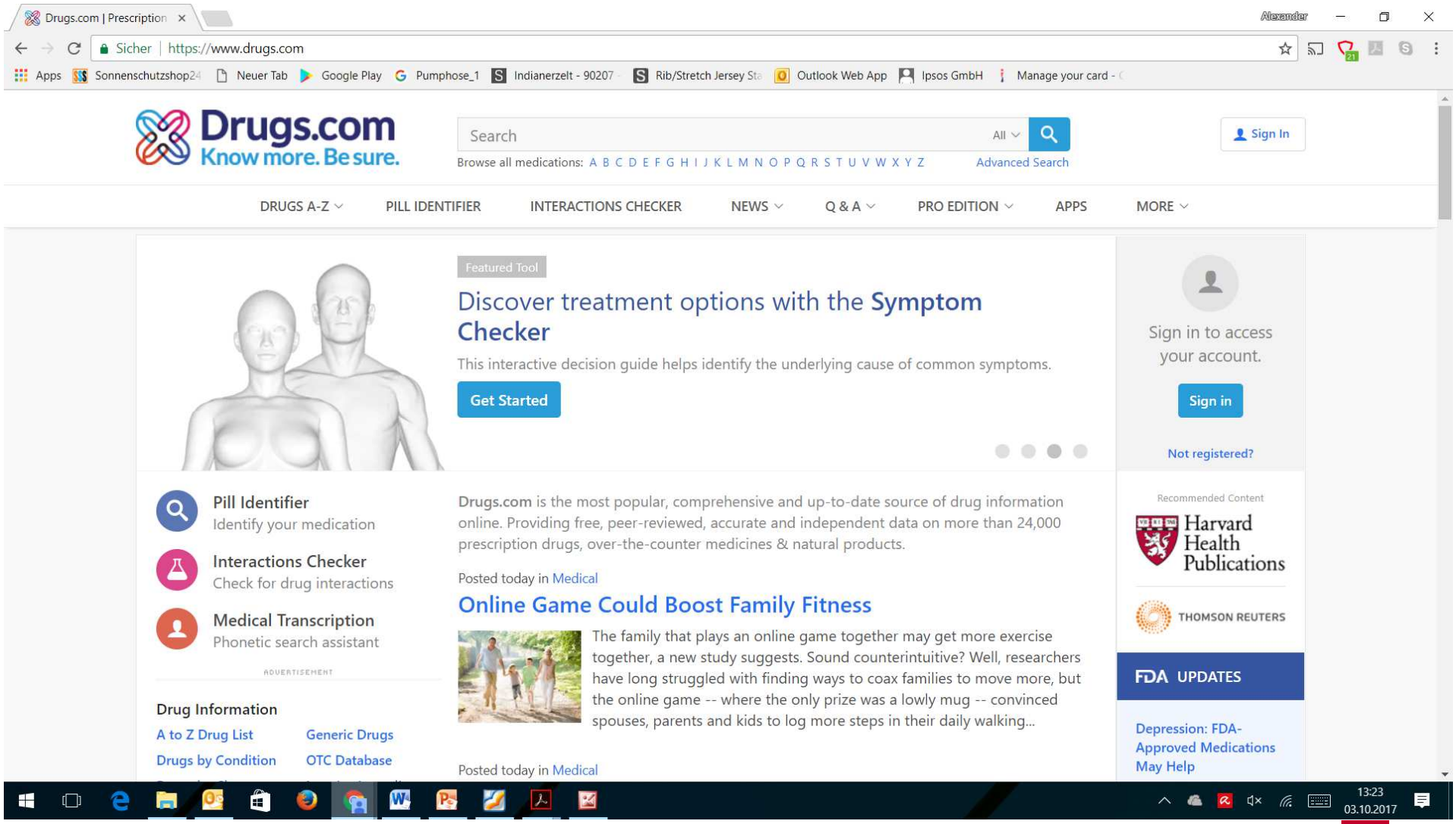
Fachinformation Imbruvica® Stand Februar 2017

Besonderheiten unter Ibrutinib

- Bei Leberbeschwerden sollte die [illegible] Tag reduziert werden
- Der Abbau und a[illegible] ann vor allem i[illegible]
- A[illegible] (A[illegible] Imm[illegible]

Bei Start der Therapie und Umstellung immer Interaktionen prüfen!!!

Drug Interaction Checker



Nebenwirkungen

- Blutungsneigung: ca. 35% in den Studien, Grund hierfür ist ein Einfluss von Ibrutinib auf die Funktion der Blutplättchen und der Gerinnung sowie eine Thrombozytenarmut als Nebenwirkung[1]
- 2,9% schwere Blutungen gegenüber 2% in der Vergleichsgruppe[1]
- Abbruchrate wegen schwerer Blutungen ca. 2%[2-5]
- Bei mittelschweren Blutungen kann die Dosis von Ibrutinib vermindert werden[6]
- Ibrutinib sollte 3-7 Tage vor einer Operation pausiert werden[6]

1.JR Brown, S O'Brien et al. 2016 ASH Meeting on Hematologic Malignancies, September 2016, Chicago, Poster Presentation
2. Jones JA, et al. ASH 2014:abstract 1990
3. Fraser G, et al. EHA 2016 | CLL3001 HELIOS
4. Ghia P et al. EHA 2016; Abstract P217 (Poster Presentation)
5. Cramer P, et al. Presented at iwCLL 2015.
6. Fachinformation Imbruvica® Stand Februar 2017

Besonderheit bei Blutverdünnung

- Eine Kombination mit Marcumar wird nicht empfohlen[1]
- Die sicherste Variante ist eine Umstellung auf Niedermolekuares Heparin[1]
- NOAK (Apixaban= Eliquis) scheinen in niedriger Dosierung ebenfalls sicher zu sein[1,2]
- Eine Kombination mit einem Plättchenaggregationshemmer wird nicht empfohlen[1,2]
- Wie immer ist es eine Abwägung der Wirksamkeit gegenüber dem Risiko einer Blutung bzw. einer Thrombose/Embolie

1.Shatzel et al - J of Thromb and Haemost 2017 - Ibrutinib-associated bleeding pathogenesis, management and risk reduction
2.Chai - Leuk & Lymph 2017 - Recommendations for the choice of anticoagulants in patients with Atrial Fibrillation on ibrutinib

Plättchenaggregation

- Prinzipiell möglich aber erhöhte Blutungsgefahr-> Indikation prüfen
- Doppelte Plättcheaggregation nicht empfohlen
- Auch an andere Plättchenhemmende Substanzen denken
  - NSAR: Ibuprofen, Aspirin, Diclofenac (Volatren),..
  - Vitamin E und Nahrung mit hohem Vitamin E Anteil

Dilemma Vorhofflimmern

- Ca. 7% entwickeln ein Vorhofflimmern
- Rhythmusstörung des Herzens:
  - Gefahr: Tachykardie-> Tachymyopathie
  - Gefahr: Akute Herzschwäche (Dekompensation)
  - Hauptgefahr: Schlaganfall

JR Brown, S O'Brien et al. 2016 ASH Meeting on Hematologic Malignancies, September 2016, Chicago, Poster Presentation

Behandlung

- Antikoagulation nur in Niedrigrisikosituationen mit ASS empfohlen
- Schlaganfallrate >1%/Jahr wenn unbehandelt
- Auch hier kann als NOAK wieder Apixaban in nierdriger Dosierung zum Einsatz kommen
- Behandlung: Kardioversion Medikamentös oder Elektrisch
  - Vorteil: Keine akuten Herzprobleme mehr
  - Nachteil.: Wegen hoher Rate an Rezidiven muss weiter eine Blutverdünnung eingenommen werden (mindestens 4 Wochen), ggf. danach Umstellung auf ASS

1.Shatzel et al - J of Thromb and Haemost 2017 - Ibrutinib-associated bleeding pathogenesis, management and risk reduction
2.Chai - Leuk & Lymph 2017 - Recommendations for the choice of anticoagulants in patients with Atrial Fibrillation on ibrutinib

Behandlungsalternative II

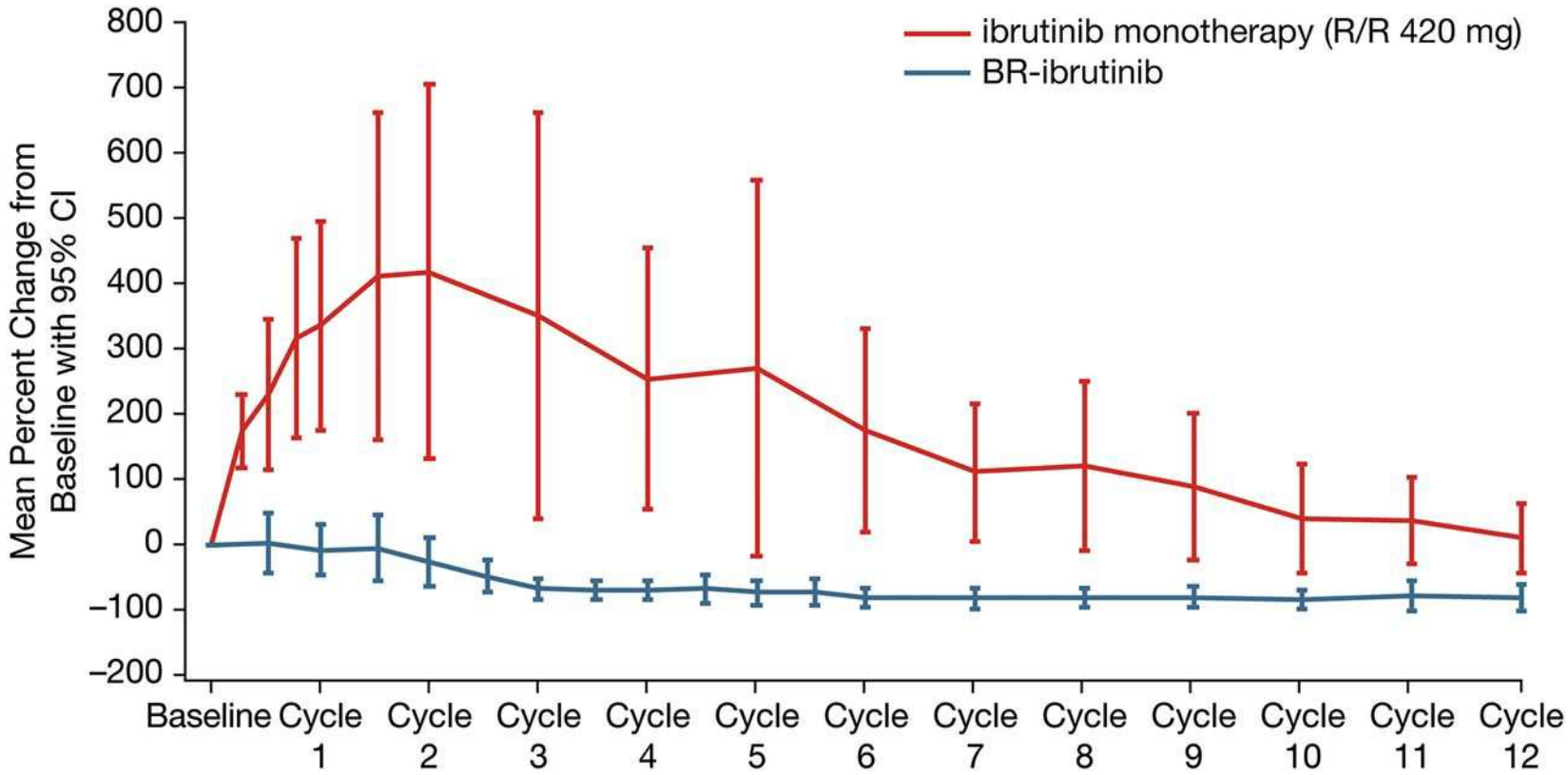
- Vorhofoccluder:
  - Nachteil: Doppelte Aggregationshemmung für 3-6 Monate d.h. so lange wäre auch kein Ibrutinib möglich
  - Alternative falls Blutungen unter NOAK oder LMWH auftreten

Weitere Nebenwirkungen

- Ausschlag, Akne: Lokale Therapie mit Steroiden möglich (22%)
- Diarrhoe: Ebenfalls durch ähnliche Wirkung auf EGFR, (41%)
- Interstitielle Lungenerkrankung: Verfaserung der Lunge, unklarer Autoimmuner Prozess (ca. 2%)
- Tumorlysesyndrom: Tumore zerfallen zu schnell, es werden innerhalb kürzester Zeit zu viel Zellschrott und Bestandteile frei-> Nierenversagen (verstopfen), Herzrhytmusstörung
  - Kann bei vielen Therapien und hämatol. Tumoren auftreten, deswegen hohe TM empfohlen
  - Rate 1-7% (leicht)

Fachinformation Imbruvica® Stand Februar 2017

Change in absolute lymphocyte count during primary study (PCYC-1108).



Jennifer R. Brown et al. Blood 2015;125:2915-2922

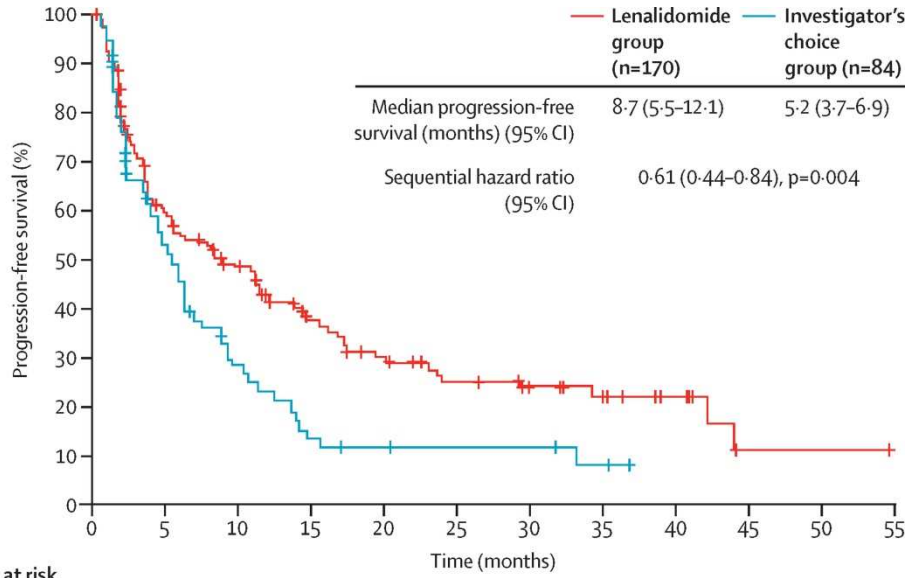
©2015 by American Society of Hematology

Lenalidomid

- Zugelassen im Rezidiv
- Gute Verträglichkeit, viel Erfahrung
- Dauertherapie, Tag 1-21, alle 28d
- Geeignet für lange Einnahmen, bis zu 5 Jahre
- Breite Wirksamkeit

Fachinformation Lenalidomid Februar 2017

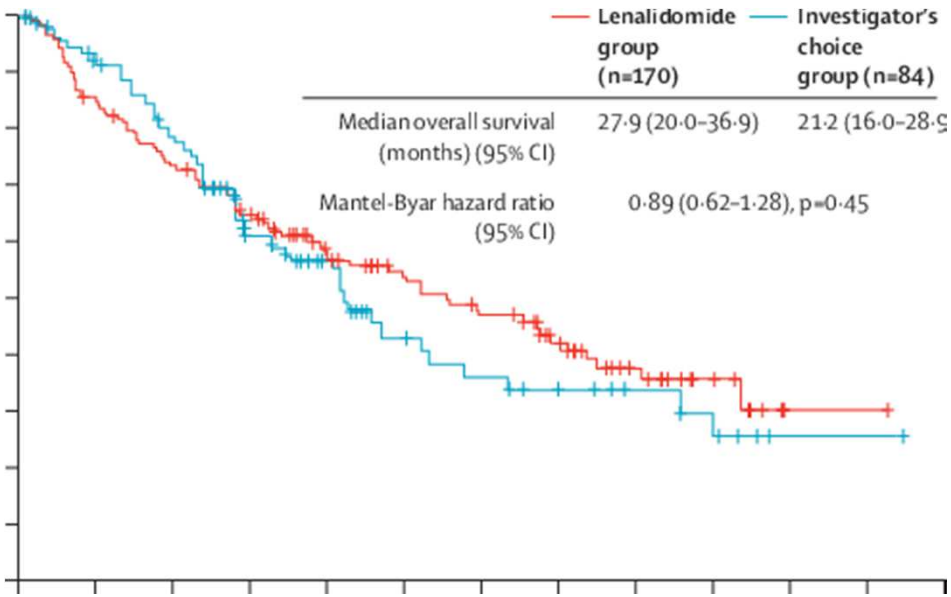
PFS



Number at risk										
Lenalidomide group	170	86	63	36	27	20	16	12	7	1
Investigator's choice group	84	31	15	7	5	4	4	2	0	0

Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial.
Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Afanasyev B, Kaplanov K, Thyss A, Kuzmin A, Voloshin S, Kuliczkowski K, Giza A, Milpied N, Stelitano C, Marks R, Trümper L, Biyukov T, Patturajan M, Bravo ML, Arcaini L; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network.
Lancet Oncol. 2016 Mar;17(3):319-31. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8. Epub 2016 Feb 16.

OS

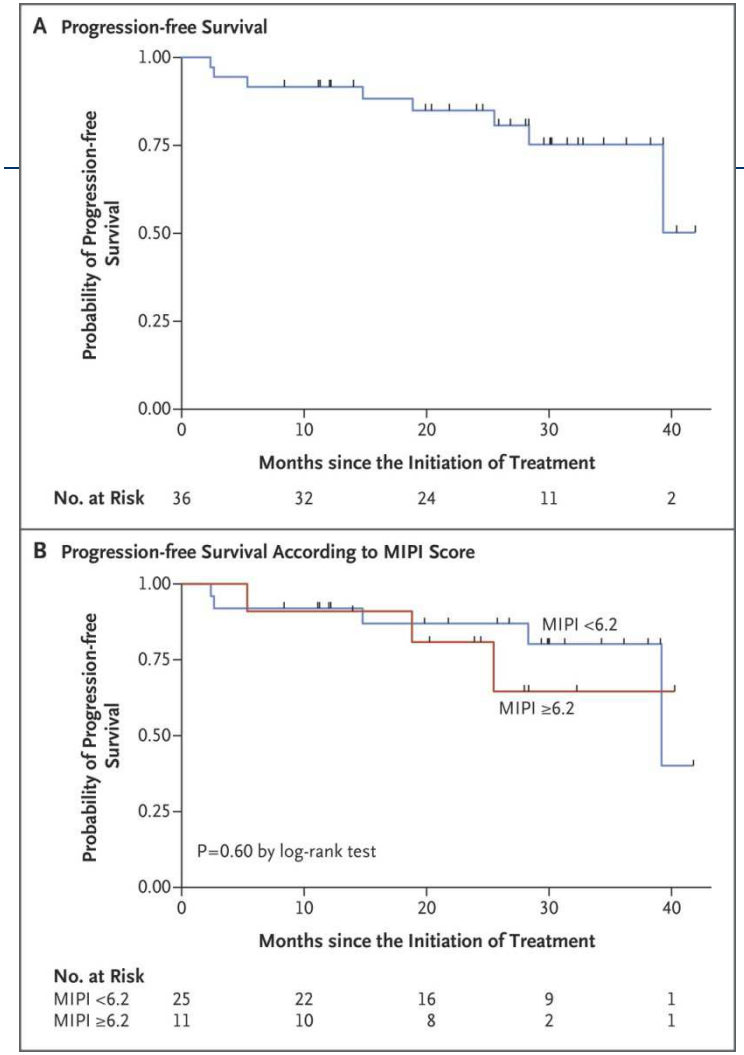


Nebenwirkung

- Fatigue
- Diarrhoe
- Infektionen
- Zytopenie
- SPM
- Thrombembolien-> Antikoagulation LMWH oder ASS!
- Kardiotoxizität
- Anpassung an Nierenfuntionsstörung
- Empfängnisverhütung! Fehlbildung
- Sichere Lagerung

Fachinformation Lenalidomid Februar 2017

R²= Rituximab-Revlimid(Lenalidomid) in der Erstlinie

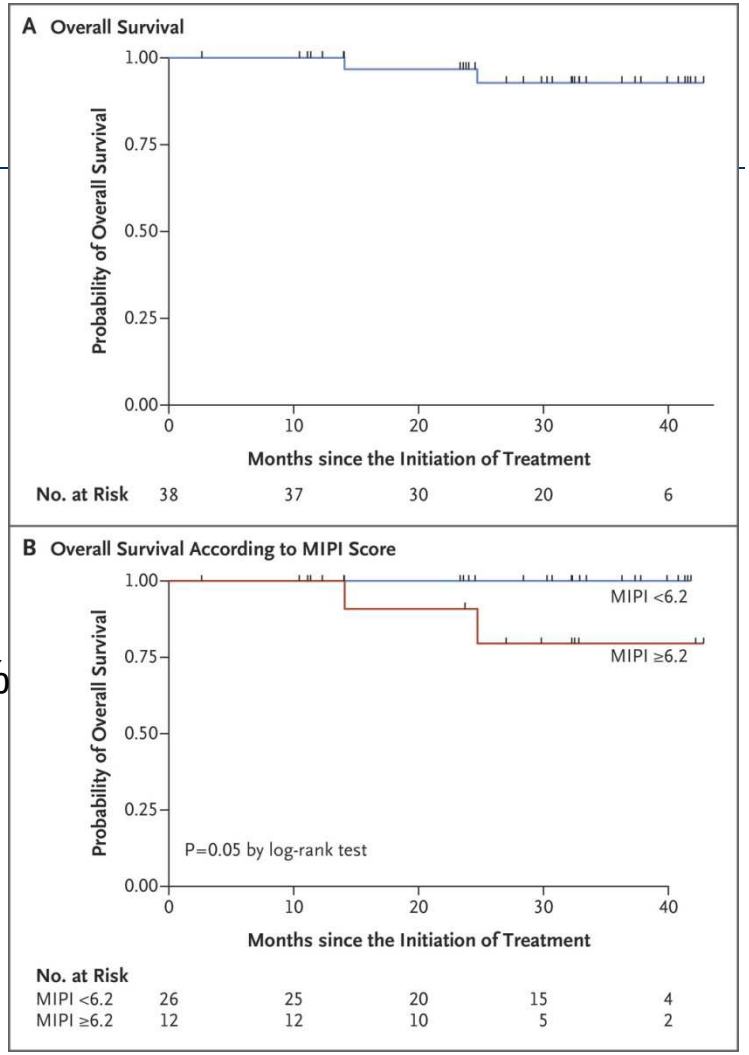


2-y-PFS: 85%

2-y-OS: 97%

ORR: 87%

CR: 61%



Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma
Jia Ruan, M.D., Ph.D., Peter Martin, M.D., Bijal Shah, M.D., Stephen J. Schuster, M.D., Sonali M. Smith, M.D., Richard R. Furman, M.D., Paul Christos, Dr.P.H., Amelyn Rodriguez, R.N., Jakub Svoboda, M.D., Jessica Lewis, P.A., Orel Katz, P.A., Morton Coleman, M.D., and John P. Leonard, M.D.
N Engl J Med 2015; 373:1835-1844November 5, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1505237

Temsirolimus

- MTOR-Inhibitor
- I.v.Therapie, über 60 Minuten 1x/Woche
- Dosisreduktionen möglich
- Haupt NW: Allgerische Reaktion, Ausschlag, Blutbildveränderungen, Mundulzertaionen, Infektionen, Lungenveränderungen (ILD), Leberwerterhöhung, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Infusionsreaktion, Angioödem
- Auf keine Fall mit ACE-Hemmer oder Kalziumanatgonisten nehmen!

Fachinformation Torisel Juli 2017

PFS:
4,8 vs.
1,9 mo

OS:
12,8 vs.
9,7 mo

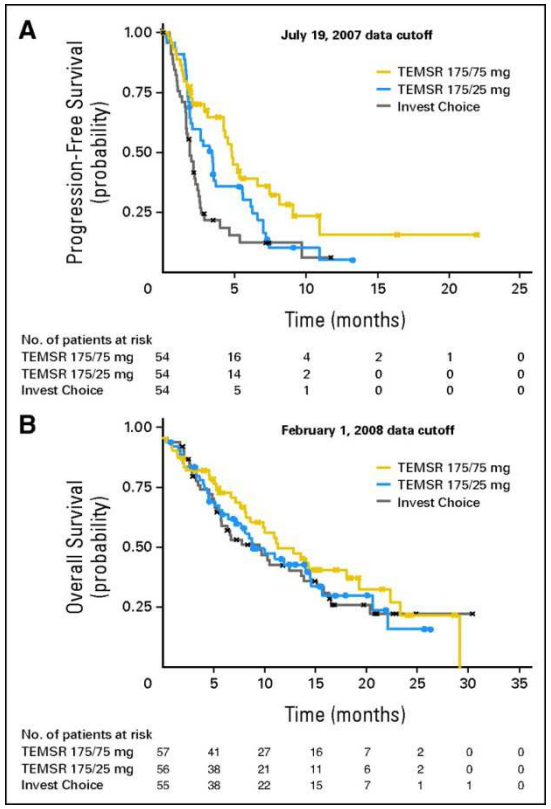
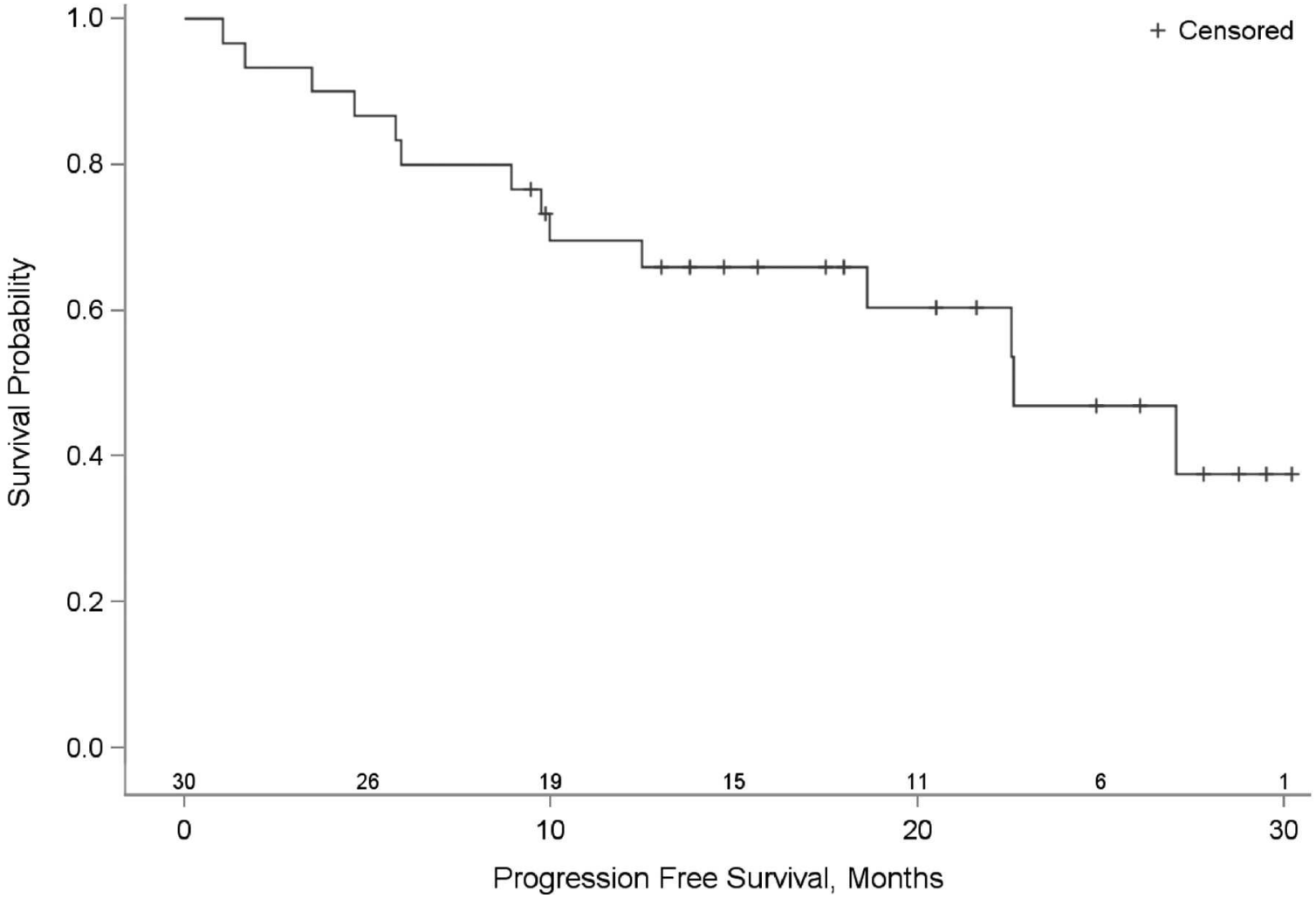


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival, independent assessment and (B) overall survival. Censored patients are indicated (x, o). TEMSR, temsirolimus; Invest Choice, investigator's choice.

Published in: Georg Hess; Raoul Herbrecht; Jorge Romaguera; Gregor Verhoef; Michael Crump; Christian Gisselbrecht; Anna Laurell; Fritz Offner; Andrew Strahs; Anna Berkenblit; Orysia Hanushevsky; Jill Clancy; Becker Hewes; Laurence Moore; Bertrand Coiffier; *JCO* **2009,** 27, 3822-3829.
DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7977
Copyright © 2009

BPV

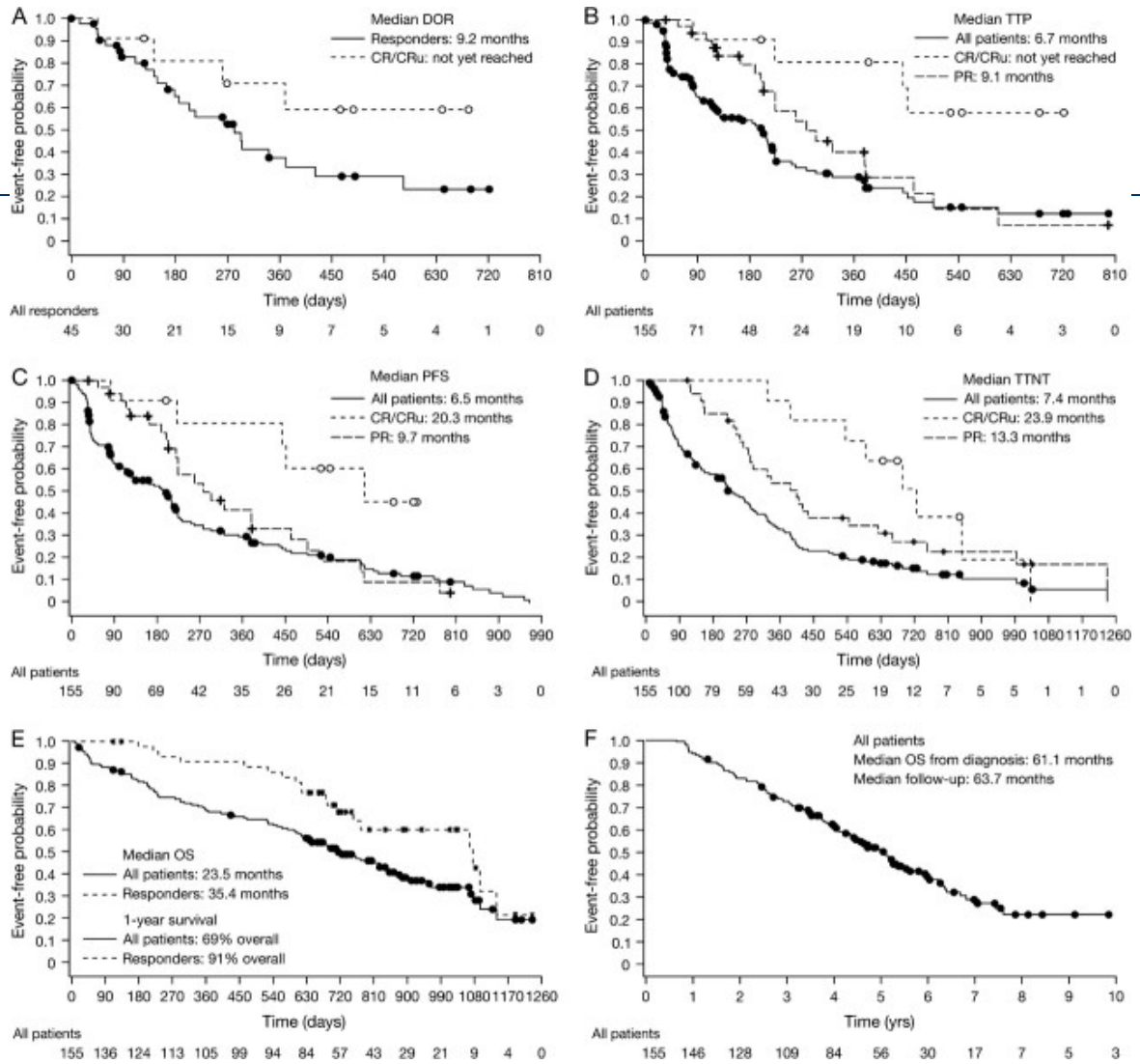
Progression-free survival.



Jonathan W. Friedberg et al. Blood 2011;117:2807-2812

©2011 by American Society of Hematology

Bortezomib Monotherapie

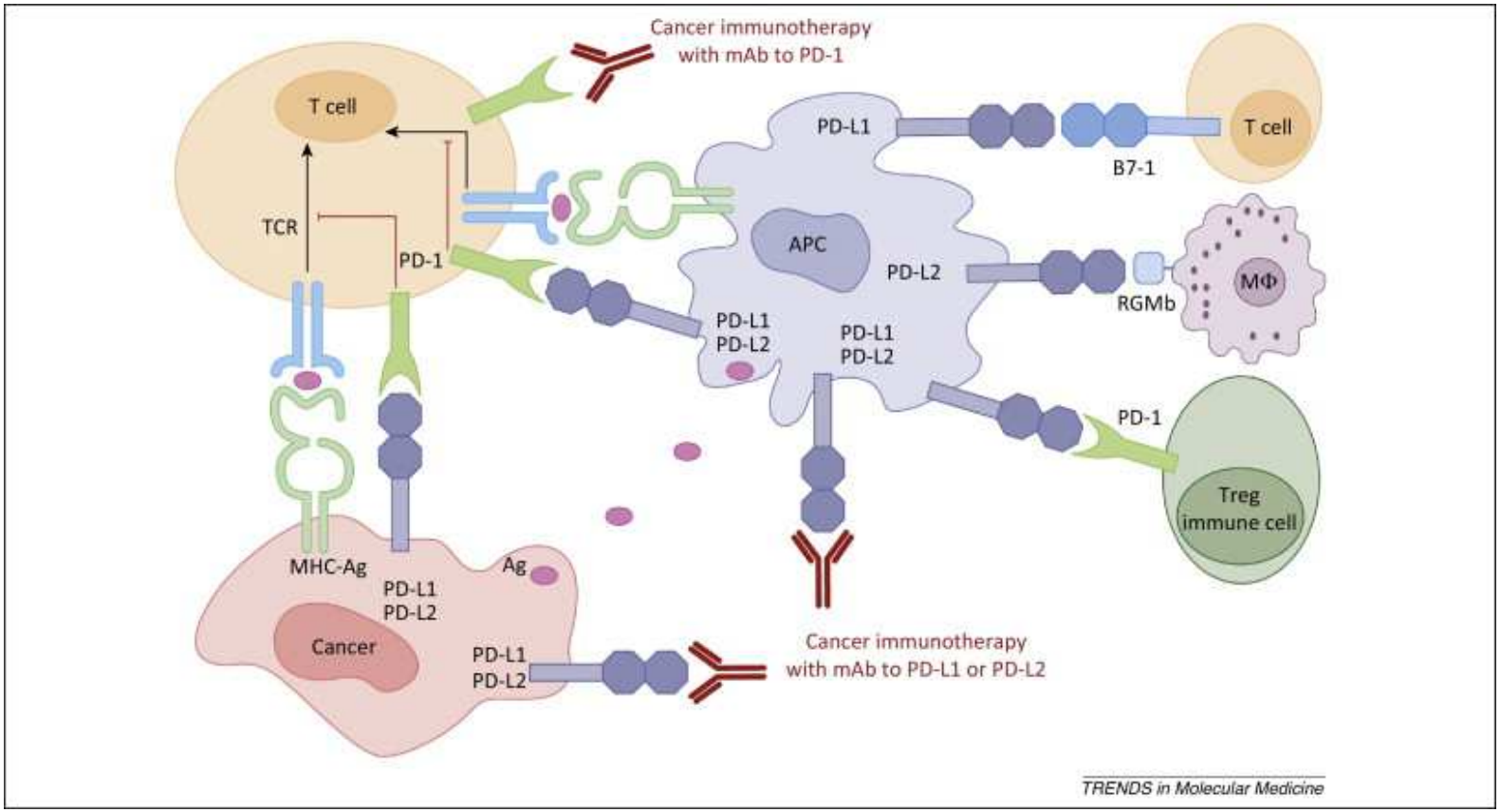


Ann Oncol. 2009 Mar; 20(3): 520–525.
Published online 2008 Dec 12. doi: 10.1093/annonc/mdn656
Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study
A. Goy, et al.

„Wirkliche“ Neuentwicklungen

- Immuntherapie
- BTK der 2. Generation
- BCL-2-Inhibitoren
- PI3K-Inibitoren
- CDK4/6 Hemmer
- CAR-T-Zellen

PD(L)-1-Antikörper



Acalarbrutinib

- BTK Inhibitor der 2. Generation
- Kaum Wirkung auf EGFR und ITK
  - Deutlich geringere Rate an Blutungsneigung und Diarrhoe/Hautausschlag
  - Somit mutmaßlich bessere Verträglichkeit als Iburtinib
- Ansprechen inkl. Krankheitsstabilisierung in CLL in Phase II Studie 1. Linie-> 100%
- Keine „Dirty Drug“
- Mutmaßlich gleiche Aktivität in MCL wie Ibrutinib

Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile.
Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, van Hoek M, de Zwart E, Mittag D, Demont D, Verkaik S, Krantz F, Pearson PG, Ulrich R, Kaptein A.
J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252. doi: 10.1124/jpet.117.242909. Epub 2017 Sep 7.

Acalabrutinib granted Br

Sicher | https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/acalabrutinib-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-for-the-treatment-of-patients-with-mantle-cell-lymp...

Apps Sonnenschutzshop24 Neuer Tab Google Play Pumphose_1 Indianerzelt - 90207 Rib/Stretch Jersey Sta Outlook Web App Ipsos GmbH Manage your card -

Acalabrutinib granted Breakthrough Therapy Designation by US FDA for the treatment of patients with mantle cell lymphoma

PUBLISHED
1 August 2017

01 August 2017

AstraZeneca and its haematology research and development centre of excellence, Acerta Pharma, today announced that the US Food and Drug Administration (FDA) has granted Breakthrough Therapy Designation for acalabrutinib for the treatment of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. Acalabrutinib is a highly-selective, potent Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor in development for the treatment of multiple B-cell cancers.

The Breakthrough Therapy Designation is designed to expedite the development and regulatory review of new medicines that are intended to treat a serious condition and that have shown encouraging early clinical results, which demonstrate substantial improvement on a clinically-significant endpoint over available medicines and when there is significant unmet medical need.

Sean Bohen, Executive Vice President, Global Medicines Development and Chief Medical Officer at AstraZeneca, said: “New treatments are urgently needed for people with mantle cell lymphoma who relapse or do not respond to current therapy. Breakthrough Therapy Designation for acalabrutinib will help us bring this potential new medicine to appropriate patients as quickly as possible.”

The FDA granted Breakthrough Therapy Designation based on the totality of clinical data from the acalabrutinib development programme, including data from the Phase II ACE-LY-004 clinical trial in patients with relapsed or refractory MCL.

Flavia Borellini, PhD, Acerta Pharma Chief Executive Officer, said: “This is an exciting regulatory milestone for our work in

16:41
07.10.2017

Venetoclax

- Bcl-2-Inhibitor
- Sehr wirksam in Erstlinie aber auch NACH Ibrutinib bei CLL
- Fast zu potent-> langsame eindosieren da hohes Maß an Tumorlyse
- Sonst wenig Nebenwirlung bis auf Zytopenie (ähnliche Ibrutinib)

Fachinformation Venclyxtp Dezember 2016

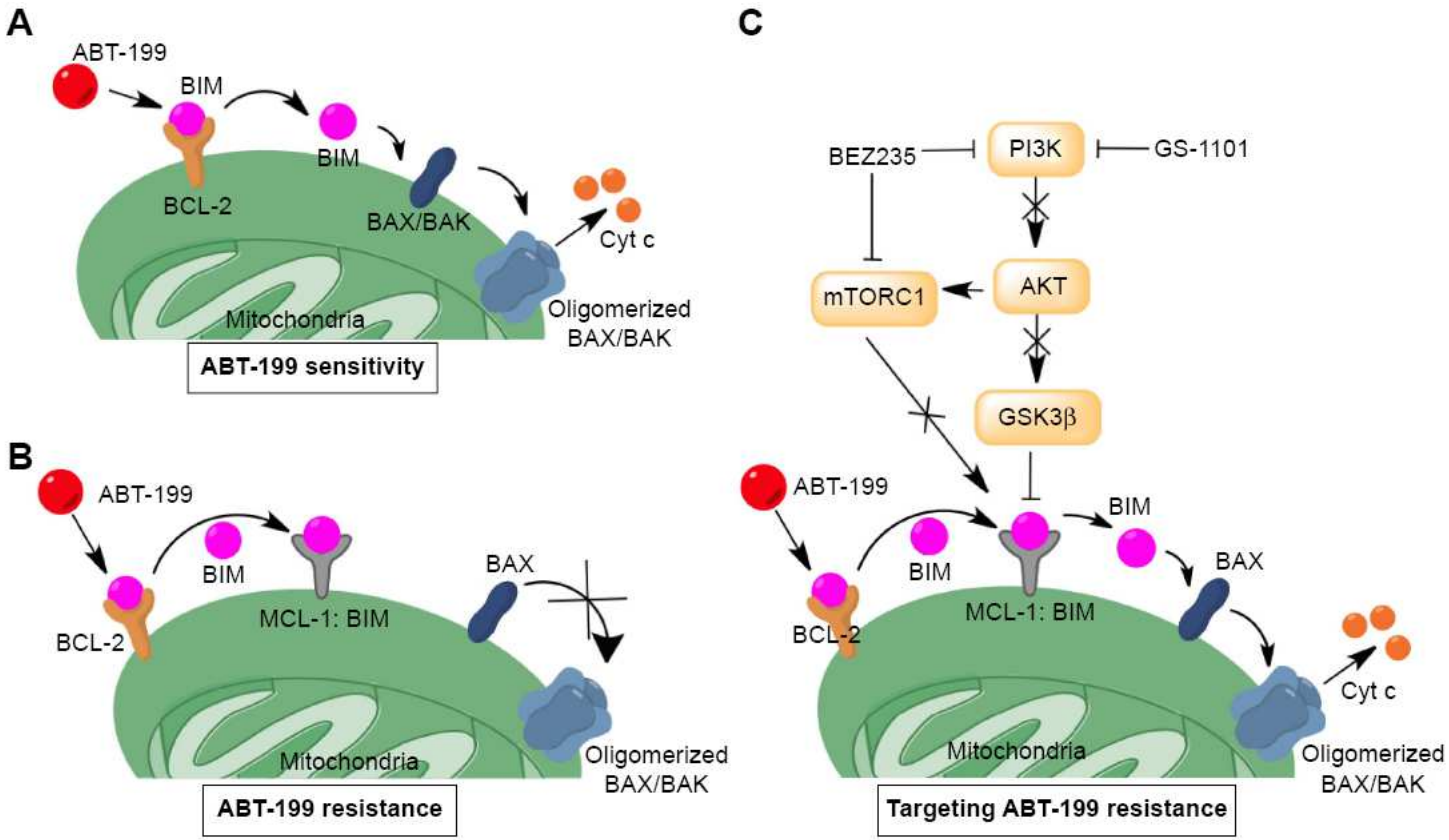
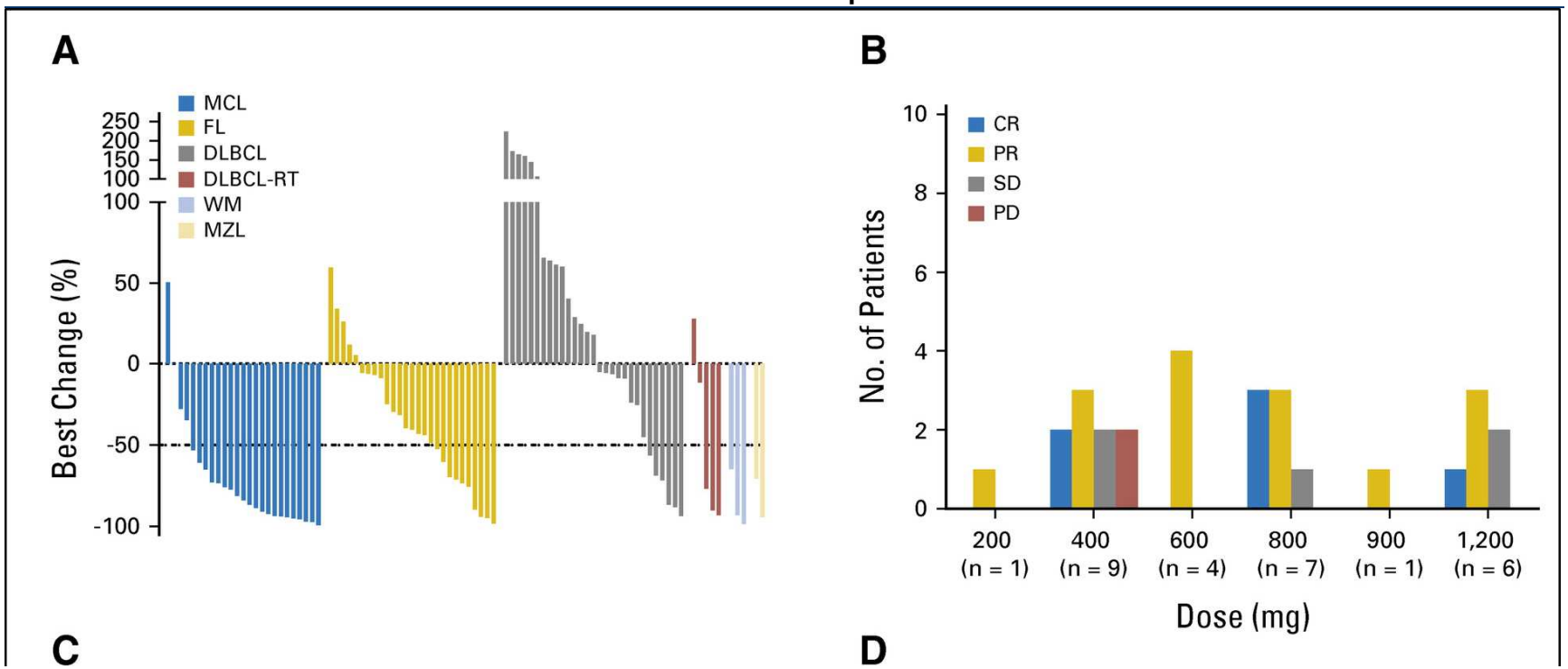


Figure 1 Our model for venetoclax resistance and approaches to overcome it by targeting PI3K-mTOR signaling in addition to direct regulation of BCL-xL and MCL-1 levels.
Notes: (**A**) ABT-199 targets BCL-2 in sensitive cells and displaces BIM to cause BAX-mediated apoptosis. (**B**) As ABT-199 does not target MCL-1 and BCL-xL, these BCL-2 family proteins confer resistance by sequestering BIM that is displaced from BCL-2. (**C**) NVP-BEZ235 inhibits the PI3K and mTOR pathways, with idelalisib (GS-1101) inhibiting PI3K, both of which interfere with MCL-1 stability, thereby freeing BIM, which then activates BAX, leading to release of cytochrome *c* and apoptosis (Reproduced from Choudhary GS, Al-Harbi S, Mazumder S, et al. MCL-1 and BCL-xL-dependent resistance to the BCL-2 inhibitor ABT-199 can be overcome by preventing PI3K/AKT/mTOR activation in lymphoid malignancies. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1593[51]).
Abbreviations: BCL-2, B-cell lymphoma-2; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin kinase.

Authors Zhu H, Almasan A,Received 1 January 2017, Accepted for publication 14 February 2017, Published 9 March 2017
Volume 2017:11 Pages 685—694, DOI https://doi.org/10.2147/DDDT.S109325

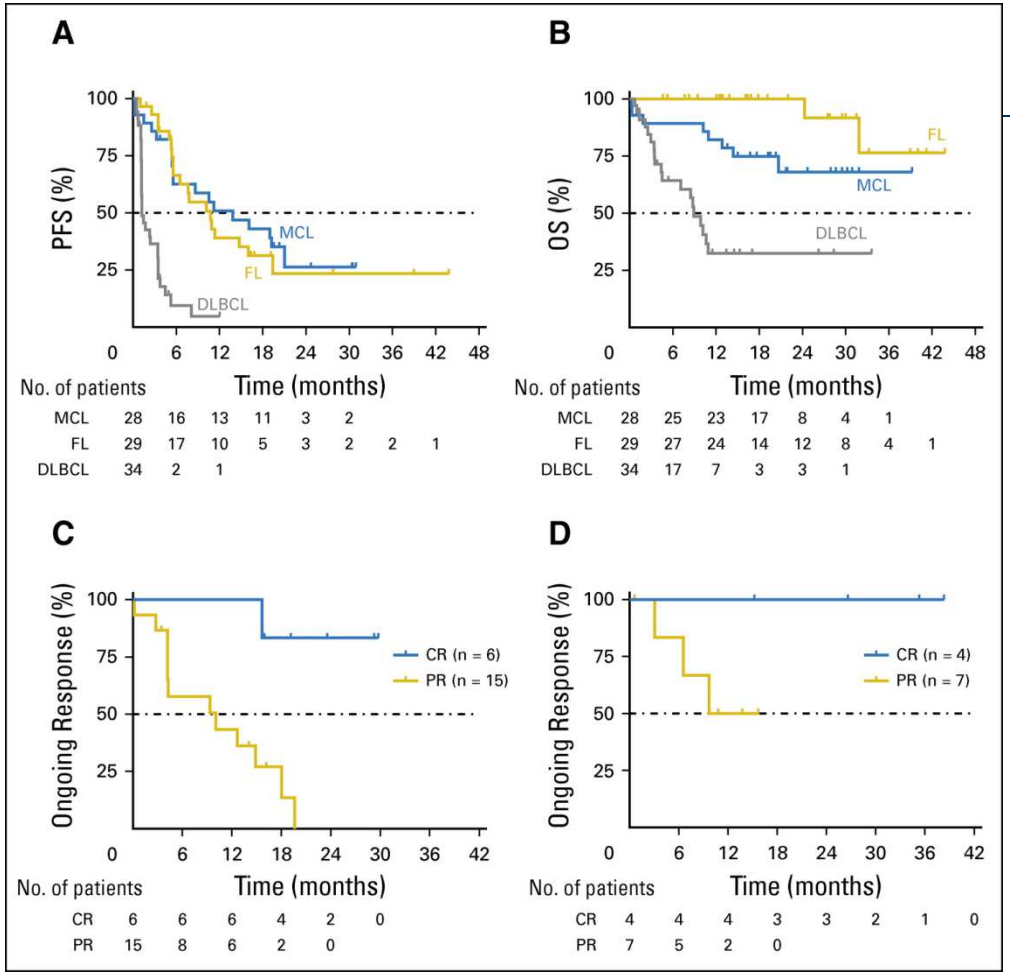
Ansprechen Venetoclax

N=28, 7 nach ASCT, im Durchschnitt 3 Therapielinien



Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma.
Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Kipps TJ, Anderson MA, Salem AH, Dunbar M, Zhu M, Peale F, Ross JA, Gressick L, Desai M, Kim SY, Verdugo M, Humerickhouse RA, Gordon GB, Gerecitano JF.
J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):826-833. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4320. Epub 2017 Jan 17.

PFS und OS



Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma.
Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Kipps TJ, Anderson MA, Salem AH, Dunbar M, Zhu M, Peale F, Ross JA, Gressick L, Desai M, Kim SY, Verdugo M, Humerickhouse RA, Gordon GB, Gerecitano JF.
J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):826-833. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4320. Epub 2017 Jan 17.

Idelalisib

- Zugelassen für CLL und Foll. Lymphom
- NW: Colitis, Hepatitis, Zytopenie, Arzneimittelinteraktion, Hautreaktion, Infektionen
- Rote Hand Brief: Erhöhte Sterblichkeit in Studienarm bei CLL
- Ansprechen Monosubstanz: ca. 3,7 Monate
- Prinzipiell wirksam aber toxisch und mäßige Ergebnisse

Fachinformation Zydelig Januar 2016

Abbruch bei hoher Toxizität unter Rituximab+ Lenalidomid+ Idelalisib

	Age (years), sex	Diagnosis	Cumulative idelalisib dose (mg)	Cumulative lenalidomide dose (mg)	Cumulative rituximab dose (mg)	Dose-limiting toxicity	Off-study for adverse events	Comments
A051201								
Patient 1-001	53, male	MCL	6300	300	2910	Yes	Yes	Developed fevers and grade 4 AST and ALT elevation on day 20
Patient 1-002	59, male	MCL	4300	630	..	No	Yes	Grade 3 maculopapular rash on day 15
Patient 1-003	66, female	MCL, blastoid	3650	690	..	Yes	Yes	Grade 3 AST elevation and grade 3 maculopapular rash
A051202								
Patient 2-001	59, male	FL	45800	1260	3600	No	Yes	Grade 3 lung infection
Patient 2-002	62, female	FL	4950	160	1088	Yes	Yes	Grade 4 septic shock on day 17; admitted to intensive care unit and on pressors
Patient 2-003	47, male	FL	5000	560	2852	No	No	Had grade 3 maculopapular rash during cycle 1 but resumed treatment with reduction of both idelalisib and lenalidomide
Patient 2-004	77, female	FL	4650	360	2864	No	Yes	Grade 3 allergic reaction and maculopapular rash during cycle 1; rash recurred despite omission and reductions of lenalidomide and idelalisib
Patient 2-005	53, female	FL	3000	100	667	Yes	Yes	Patient developed fevers, facial oedema, total body coalescent rash, hypotension 24 h after rituximab administration; admitted to intensive care unit and on pressors
Patient 2-006	59, male	FL	33600	1260	3116	No	No	..
Patient 2-007	61, male	FL	4500	150	770	Yes	Yes	Grade 3 maculopapular rash and grade 3 lung infection on day 15
Patient 2-008	65, male	FL	50400	1050	..	No	No	..

Lancet Haematol. 2017 Apr;4(4):e176-e182. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30028-5. Epub 2017 Mar 15.
Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials.
Smith SM1, Pitcher BN2, Jung SH2, Bartlett NL3, Wagner-Johnston N3, Park SI4, Richards KL4, Cashen AF3, Jaslowski A5, Smith SE6, Cheson BD7, Hsi E8, Leonard JP9.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!