

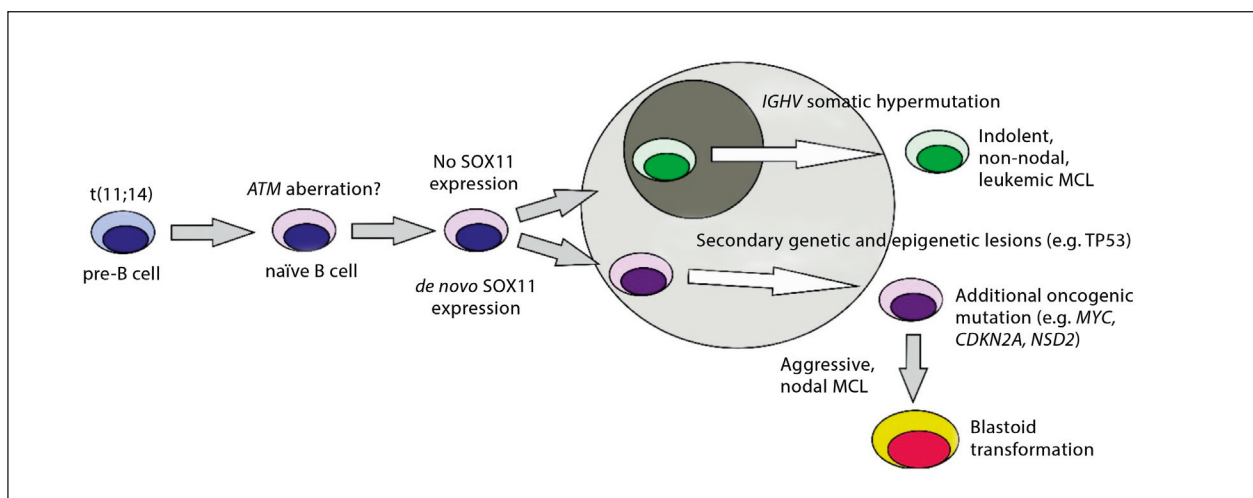
Flera nya behandlingsmöjligheter

Mantelcellslymfom är en av de tio vanligaste undergrupperna av lymfom – en kronisk cancersjukdom där prognosen är dålig på lång sikt. Glädjande nog har det nu kommit både målstyrda läkemedel och nya immunterapier. Tyrosinkinashämmaren ibrutinib blev i oktober 2022 subventionerad vid första återfall av mantelcellslymfom. Nu kommer en diskussion att påbörjas om införande även i primärbehandlingen efter helt färsk resultat presenterade på American Society of Haematology (ASH) den 11 december 2022. Immunterapin gör stora framsteg vid behandling av återfall och CAR-T-cellsterapi har nyligen blivit subventionerat i tredje linjen och de bispecifika antikropparna är på väg att introduceras. Här beskriver professor **Ingrid Glimelius** den hoppande utvecklingen på området.

Mantelcellslymfom är en lymfomundergrupp som drabbar cirka 140 personer per år i Sverige. På många sätt ter den sig som en snällare variant av lymfom, men förloppet är ofta mer aggressivt än man primärt tror. Mantelcellslymfom drabbar främst män. Mantelcellslymfom är en svårbotad, kroniskt recidiverande och ibland aggressiv sjukdom. Vid generaliserad sjukdom och symtom krävs intensiv behandling. Mer långsamväxande varianter av mantelcellslymfom finns också. Det kan var knivigt att initi-

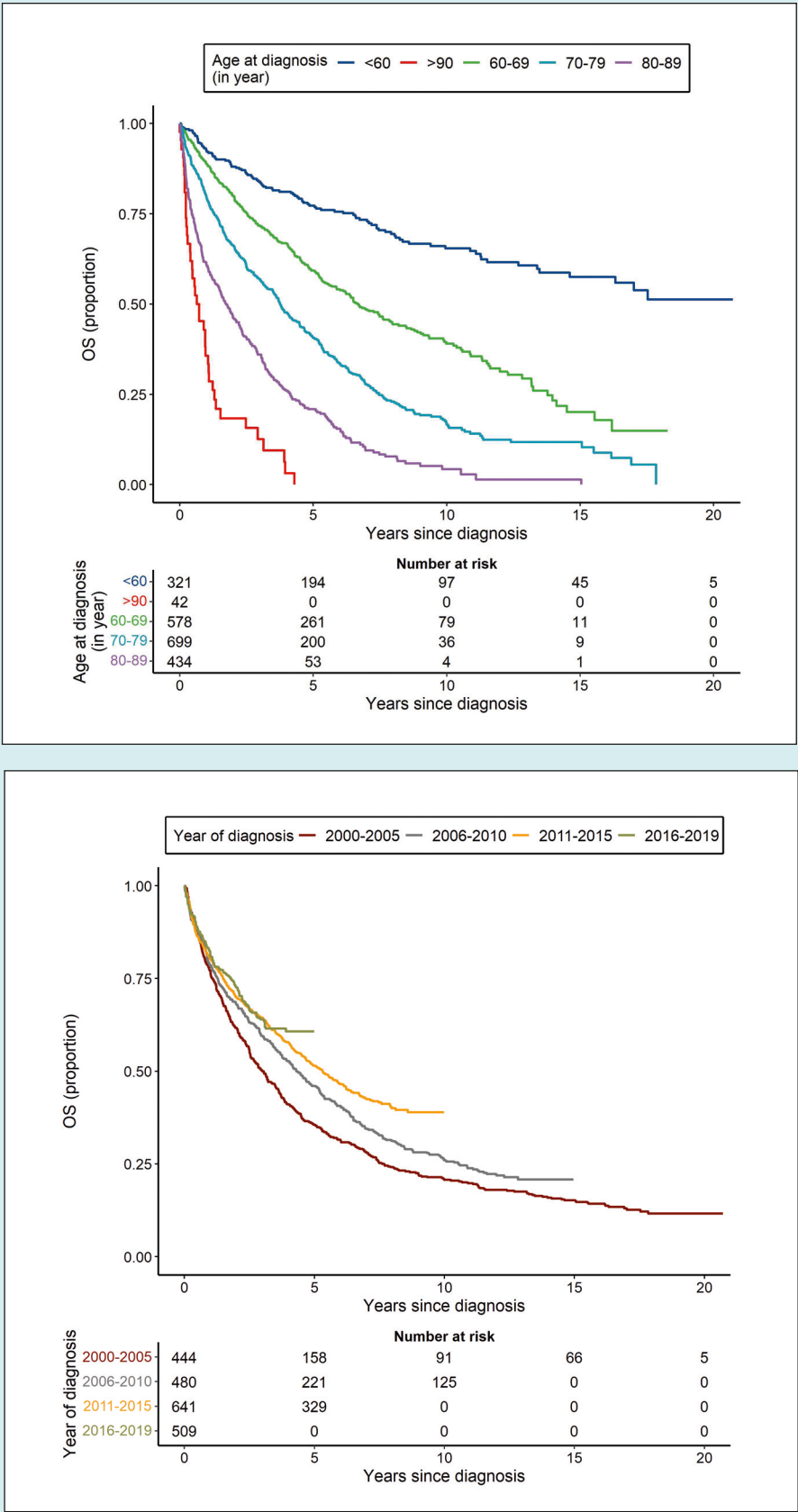
alt förutsäga vilka som kommer att få ett aggressivt sjukdomsförlopp. Här gör vi och forskare i Lund en kartläggning av sjukdomens biologi. Mikromiljön i tumörerna förefaller ha betydelse för tumörutveckling och prognos. p53-uttryck och TP53-mutationer i tumörerna är förenade med sämre prognos (Figur 1)¹.

Överlevnaden påverkas även av patientkaraktäristika såsom ålder (Figur 2A), kön och andra sjukdomar. Överlevnaden har även förbättrats över tid (Figur 2B).



Figur 1. Här ses utvecklingen av mantelcellslymfom från våra B-celler. Figuren är tagen från: Klener P et al, Advances in Molecular Biology and Targeted therapy of Mantle Cell Lymphoma, Int J Mol Sci 2019⁹.

ger nu ökat hopp vid
mantelcellslymfom



Figur 2. Överlevnaden vid mantelcellslymfom utifrån ålder vid diagnos och kalenderperiod, data från svenska lymfomregistret, patienter diagnostiserade från 2000 och framåt³. En tydlig förbättring kan ses över tid.

Glädjande nog har det under senare år kommit ett antal målstyrda läkemedel för mantelcellslymfom, som i studier har visat god effekt. Tyrosinkinashämmaren ibrutinib, som ges i tablettform⁴, blev i oktober 2022 tillåten vid återfall av mantelcellslymfom enligt TLV i Sverige. Det dröjer nog inte länge innan den införs i primärbehandlingen till äldre men även till yngre individer. Nästa generations tyrosinkinashämmare, zanubrutinib och acalabrutinib, har testats med god effekt i tidiga studier. Lovande resultat finns även för pirtobrutinib, en icke-kovalent Brutons tyrosinkinashämmare.



Figur 3. Läkemedelshyllan blir mer och mer välfylld för våra patienter! Foto: Åsa Johansson, KFUE Uppsala.

Läkemedlet venetoklax, som är en Bcl-2-hämmare, har också visat effekt i olika studier⁵. Lenalidomid är godkänt sedan flera år tillbaka och används i kombination med andra terapier. Således har verktygen för behandling utökats avsevärt under en väldigt kort tidsrymd. Utmaningarna idag är

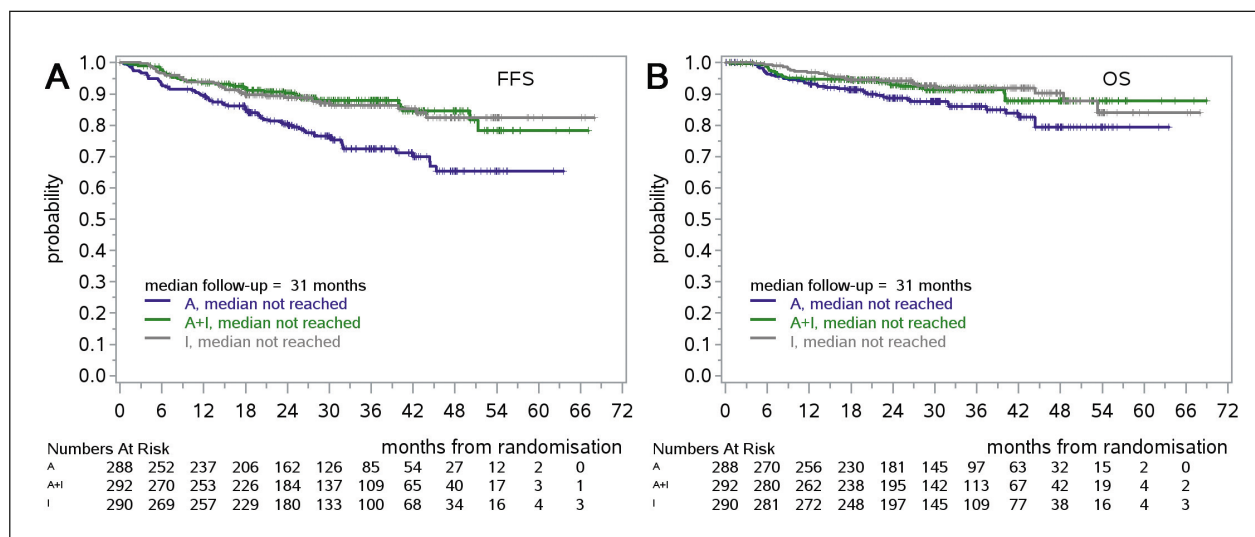
att veta när dessa läkemedel bäst ska användas, för vilka grupper och hur länge! Vi har redan lärt oss mycket om att skräddarsy behandlingens längden genom att mäta mätbar kvarvarande sjukdom (MRD) i blod och benmärg under och efter behandlingen vilket hjälper till att styra behandlingens längden av terapin i studier.

SPÄNNANDE STUDIER PÅGÅR

Alldeles nyligen har även den avancerade cellterapi, med CAR-T-celler⁶, blivit godkänd att användas vid tredje linjens behandling av mantelcellslymfom, Tecartus. Det pågår även många spännande studier med olika bispecifika antikroppar som visar väldigt goda resultat. Behandlingarna kan ges både ensamt och tillsammans med cytostatika. Utöver det finns olika antikropps-konjugat, (ROR-1 hämmare med MMAE). MMAE är monomethyl auristatin E, ett antimitotiskt cytostatikum som man kan koppla på en antikropp, i detta fall mot ROR-1, som uttrycks på tumörcellerna. På så vis verkar läkemedlet precis där antikroppen binder. Utöver singelbehandling finns nu också kombinationer av både cytostatika, målstyrda läkemedel och immunterapi.

I flera fall kan man initialt vid diagnosen, i frånvaro av symtom, "vänta och se" innan man inleder terapi. Vid lokaliserad sjukdom kan behandling med enbart strålning förlänga tiden till behov av systemisk behandling. Dessa patienter har oftast en initial god prognos då sjukdomsburden är liten. För de patienter med spridd sjukdom ges behandling med intensiva cellgifter och många behandlas här inom ramen för de kliniska prövningar som drivits av eller med medverkan av Nordiska Mantelcellslymfomgruppen.

Helt nyligen (december 2022) presenterades de första resultaten från den stora europeiska TRIANGLE-studien i New Orleans på ASH, som totalt kommer att förändra primärbehandlingen för yngre patienter med mantelcellslymfom. Läkemedlet ibrutinib kombinerades dels med rituximab och cytostatikakombinationen CHOP under primärbehandling samt alterneras med cytostatikakombinationen DHAX. Ibru-



Figur 4. Figur från ASH om värdet av tillägg av ibrutinib till standardbehandling för yngre patienter med mantelcellslymfom i TRIANGLE-studien (7). A=rituximab+cytostatika + transplantation, A+I= rituximab+cytostatika + ibrutinib + transplantation, I=rituximab + cytostatika + ibrutinib utan transplantation

tinib gavs även som underhåll efter cytostatika i två år. Tillägget av ibrutinib i kombination med standardbehandling, både med och utan transplantation (grön och grå linje) visade sig vara bättre än standardbehandling (blå linje), både vad det gäller återfallsfri- och totalöverlevnad. Stamcellstransplantationen kanske i framtiden inte längre behövs för många patienter primärt utan reserveras till de som inte svarar adekvat? 7.

För äldre ges fortfarande rituximab och cytostatika, vanligtvis R-Bendamustin, men även här har tillägget av ibrutinib i primärbehandlingen nyligen visat sig leda till förlängd sjukdomsfri-överlevnad 8.

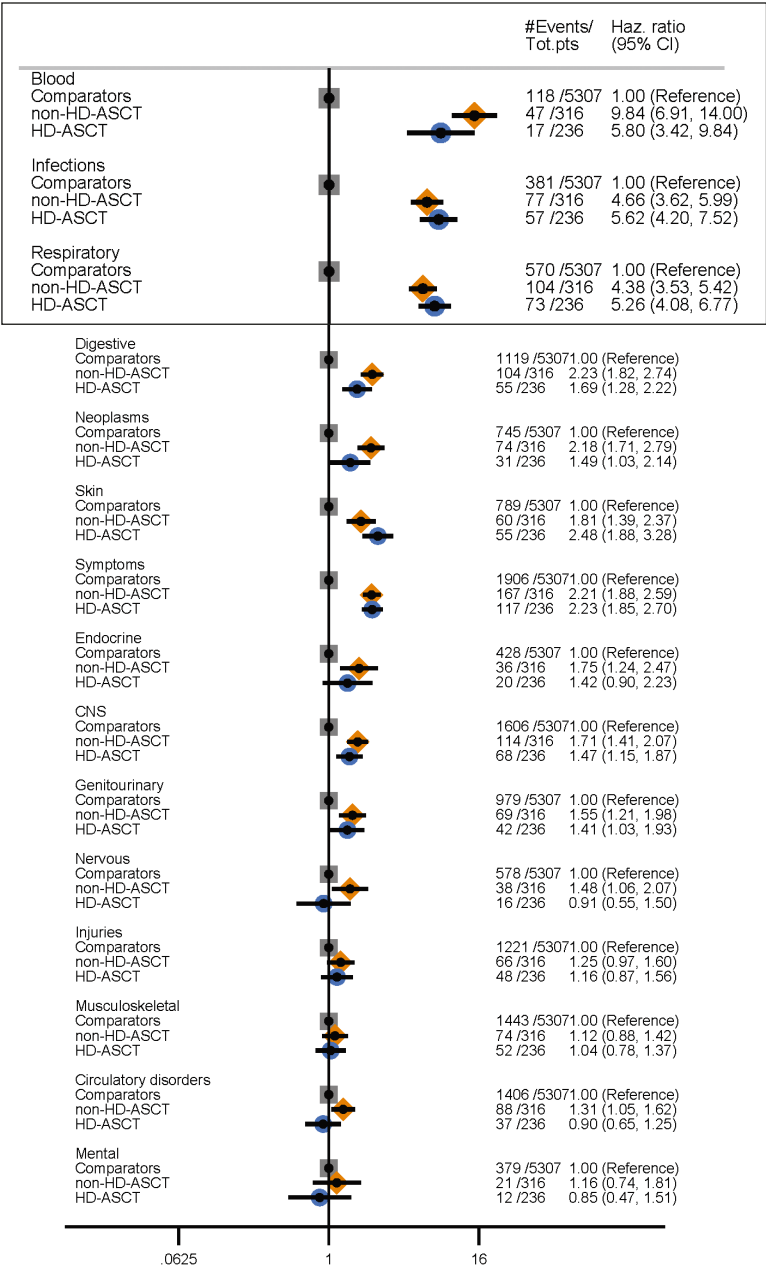
SKRÄDDARSYDDA BEHANDLINGAR

Inom den nordiska mantelcellsgruppen har VALERIA-studien genomförts. VALERIA är för patienter med återfall av sjukdomen, där en skräddarsydd behandlingslängd applicerats genom att mäta minimal residual disease (MRD) under sjukdomsförloppet. Huvudprövare har varit Mats Jerkeman, Lund 9. Här undersöktes om läkemedlet, Venclyxto® (en Bcl-2-hämmare), 600 mg givet i kombination med lenalidomid (ett immunmodulerande läkemedel) i dosen 15 mg i en ”stop-and-go”-studie är effektivt. Det betyder att vi har behandlat patienterna kontinuerligt fram tills vi visar att sjukdomen inte längre är mätbar i blod och benmärg. Då ingen sjukdom längre är mätbar görs paus med läkemedlen. Även dessa resultat presenterades nyligen på ASH och totalt har 59 patienter inkluderats och 59 procent kunde stoppa behandlingen i molekylär remission. Patienterna följs i två år och återstart vid molekylära återfall har varit möjlig och också effektiv.

För äldre undersöker vi om ibrutinib ska införas i primärbehandlingen. Jag har varit svensk huvudprövare för en internationell randomiserad fas III-studie, där effekten av ibrutinib i kombination med antikroppen rituximab, det vill säga ett helt cytostatikafritt alternativ (A), jämförs med standardbehandling (B). I Sverige har vi inkluderat ca 100 patienter och upp emot 400 patienter är inkluderade i Norden och England. Studien har gått på flera orter i Sverige (Luleå, Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg, Halmstad, och Lund) men än så länge inväntas resultaten.

ENRICH-STUDIENS UPPLÄGG

- (A) Behandlingsarm: ibrutinib med rituximab (IR)
- (B) Kontrollarm: cytostatika med rituximab (R-Bendamustin eller R-CHOP)



Figur 5. Senbiverkningar hos patienter med mantelcellslymfom jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller. HD-ASCT=behandling med cytostatika och autolog stamcellstransplantation (blå ringar), Non-ASCT=Ingen autolog stamcellstransplantation i primärbehandlingen (orange romb), comparators = ålders och könsmatchade kontroller ur normalbefolkningen (grå fyrkant).

I ALTAMIRA-studien, som startade i våras, går vi vidare med ett liknande koncept som i ENRICH-studien, men med en nyare generation av målstyrda läkemedel, acalabrutinib, men mäter och styr också behandlingslängden med MRD-mätningar. Patienter kan erbjudas de målsökande tabletterna och att få sin behandling styrd av hur väl de svarar på terapin.

SJUKDOM HOS ÄLDRE OCH SKÖRA

Vi har nyligen visat att nära hälften (44 procent) av de som diagnostiseras med mantelcellslymfom i Sverige redan har en annan sjukdom och för 28 procent av alla fanns redan allvarlig annan sjuklighet vid diagnosen 9. I samma studie ser vi att majoriteten av de som insjuknade i mantelcellslymfom (76 procent) dog senare av sitt lymfom (och inte av sina andra sjukdomar)

vilket talar för att den lymfomspecifika behandlingen behöver ges (trots mycket annan sjuklighet).

Vi har även undersökt kliniska och sociodemografiska karakteristika hos de individer som selekteras till en stamcells-transplantation i primärbehandlingen. Bland 670 mantelcell-slymfompatienter mellan 22 och 70 års ålder var det drygt hälften som inte genomgått en transplantation och 38 procent av de som var yngre än 65 år¹⁰. Personer som var ogifta till skillnad från gifta personer hade lägre sannolikhet att bli transplanterade.

Mantelcellslymfompatienter drabbas idag också av sena biverkningar av terapi¹¹, sannolikt eftersom de idag har chansen att överleva en längre tid. Sena biverkningar behöver vi ta mer hänsyn till och det är viktigt att noggrant evaluera när helt nya terapier introduceras. Samtidigt kan man hävda att uppkomsten av senbiverkningar är ett "mått på framgång". Patienterna ses framför allt ha förhöjda risker av blodsjukdomar, infektioner och lungkomplikationer (Figur 5).

Sammanfattningsvis ses en glädjande mängd nya behandlingar och visst kan man skönja en liten uppgång i överlevnaden under de senaste åren i svenska registerdata (Figur 2B).

REFERENSER

- Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Raty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2020.
- Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
- E Smedby KH, A-S; Carlsson, T; Berndt N; Andersson A-K; Wendt-Wesén, A. <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/rapporter/lymfomarsrapport2000-2019.pdf>: The Swedish Lymphoma Group; 2000-2019 [
- bDreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernandez-Rivas JA, Schuer N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere*. 2022;6(5):e712.
- Jerkeman M KA, Niemann C, Groenbaek K, Hutchings M, Pasanen A, Ekberg S, Wader K, and Glimelius I. Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma - Data from the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL7 (VALERIA) Phase I Trial: Stopping Treatment in Molecular Remission Is Feasible. *American society of hematology ASH annual meeting and exposition*. 2020;Saturday, December 5.
- Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2020;382(14):1331-42.

NÅGRA AV DE NYA TERAPIER SOM IDAG ANVÄNDS VID MANTELCELLSLYMFOM

Ibrutinib (Imbruvica) – första generationens tyrosinkinashämmare som hämmar Brutons tyrosinkinase och som är godkänt vid återfall av mantelcellslymfom. Framför troligtvis användning även i primärbehandlingen.

Acalabrutinib (Calquence) – andra generationens tyrosinkinashämmare med liknande effekt som ibrutinib.

Tecartus – CAR-T-cellsterapi, brexukabtagen-autoleucel - det vill säga avancerad cellterapi med chimära T-celler riktade mot lymfomcellerna som precis har fått subventionering godkänd för behandling av tredje återfallet av mantelcellslymfom.

Bispecifika antikroppar – (Epcoritamab, Glofitamab etc) – som binder till både B-celler och T-celler och aktiverar vårt eget immunförsvar. Används i studier vid många lymfomsubtyper och så även vid mantelcellslymfom. Effekt även efter CAR-T-cellsbehandling.

Venetoklax (Venclyxto) – en Bcl-2-receptor-inhibitor som testas vid återfall av mantelcellslymfom.

Lenalidomid – ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) som känts till längre och används vid återfall av mantelcellslymfom, som nu testas i kombination med andra målstyrda läkemedel.

- Martin Dreyling JKD, Eva Gine, Mats Jerkeman, Jan Walewski, Martin Hutchings, Ulrich Mey, Jon Riise, Marek Trnieny, Vibeke K.J. Vergote, Melania Celli, Ofer Shpilberg, Maria Gomes da Silva, Sirpa Leppä, Linmiao Jiang, Christiane Pott, Wolfram Klapper, Döndü Gözel, Christian Schmidt, Michael Unterhalt, Marco Ladetto, Eva Hoster. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *American Society of Haematology*. 2022.
- Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2022;386(26):2482-94.
- Glimelius I, Smedby KE, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE. Comorbidities and sex differences in causes of death among mantle cell lymphoma patients - A nationwide population-based cohort study. *British journal of haematology*. 2019.
- Glimelius I, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Crowther MJ, Eloranta S, Jerkeman M, et al. Unmarried or less-educated patients with mantle cell lymphoma are less likely to undergo a transplant, leading to lower survival. *Blood Adv*. 2021;5(6):1638-47.
- Ekberg S, Ekstrom Smedby K, Albertsson-Lindblad A, Jerkeman M, Weibull CE, Glimelius I. Late effects in mantle cell lymphoma patients treated with or without autologous stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2022.

INGRID GLIMELIUS, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, CANCERPRECISIONS MEDICINE, UPPSALA UNIVERSITET, INGRID.GLIMELIUS@IGP.UU.SE

