Multipel myeloom en ziekte van Waldenström:

the past, the present and the future

Dr. Nikki Granacher

Internist – hematoloog

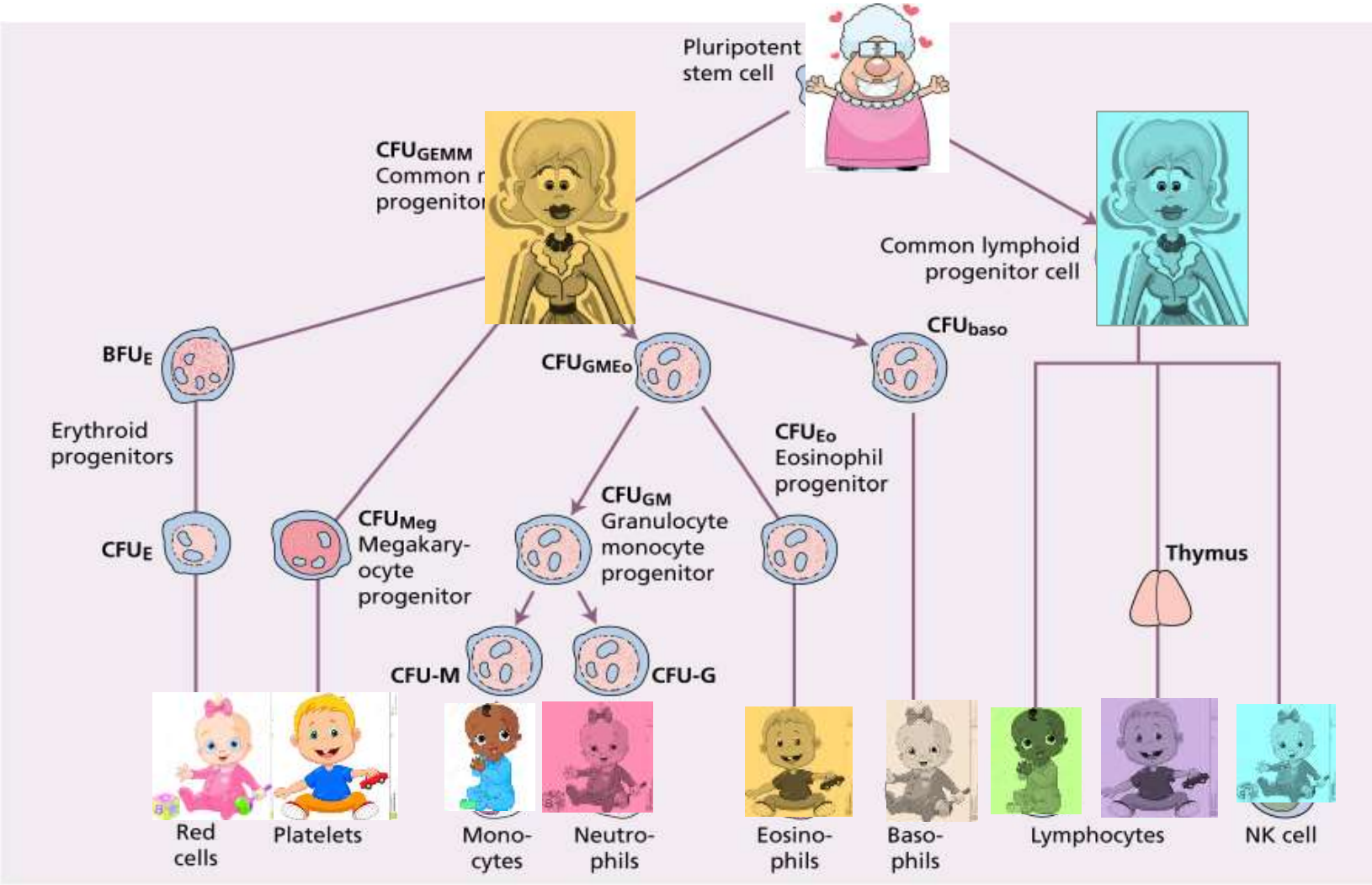
Ziekenhuis netwerk Antwerpen

ZNA Stuivenberg, ZNA Joostens, ZNA Sint Erasmus

Multipel myeloom

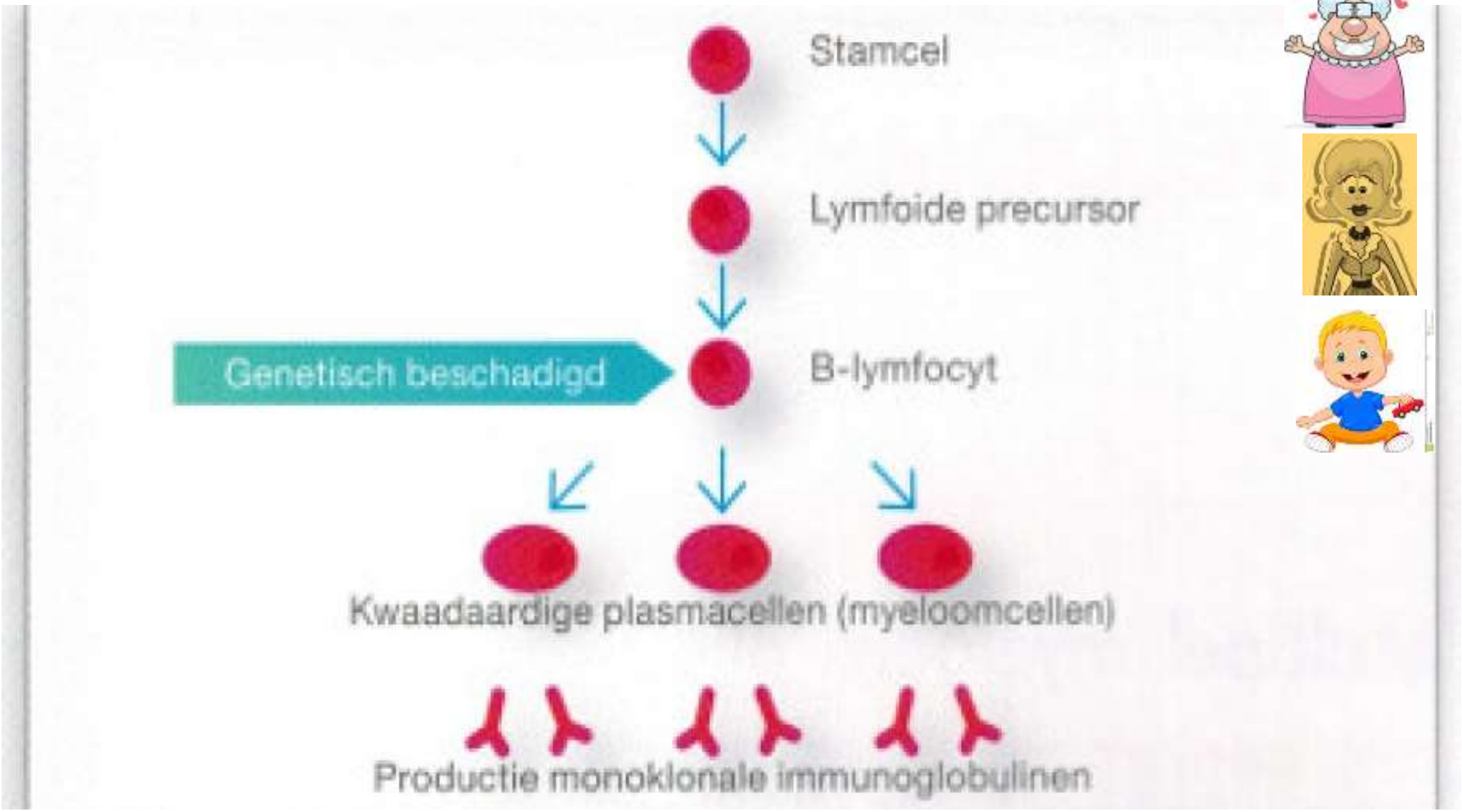
1. Inleiding
2. Behandelingsopties

Het beenmerg

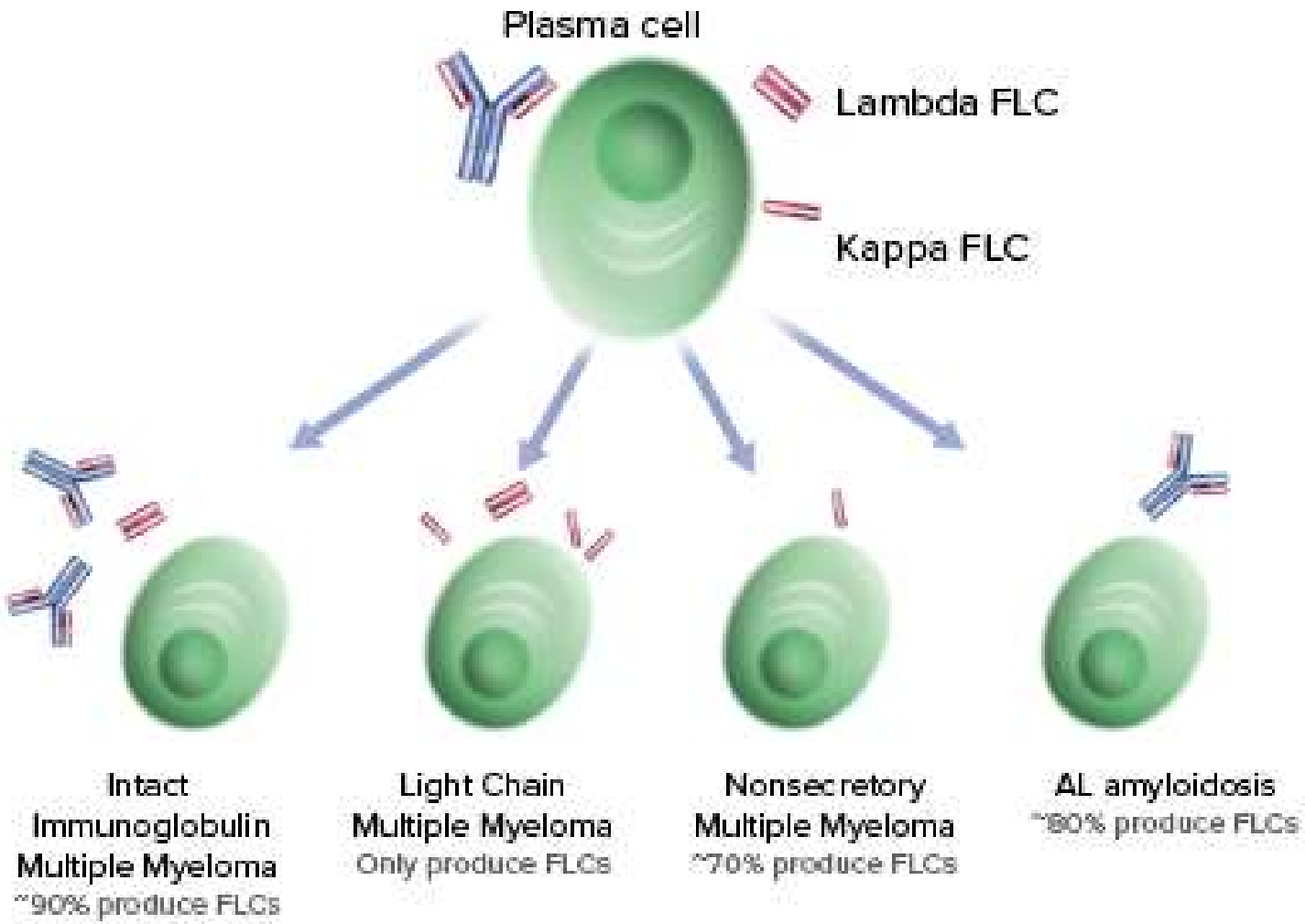


From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Ontstaan van multipel myeloom

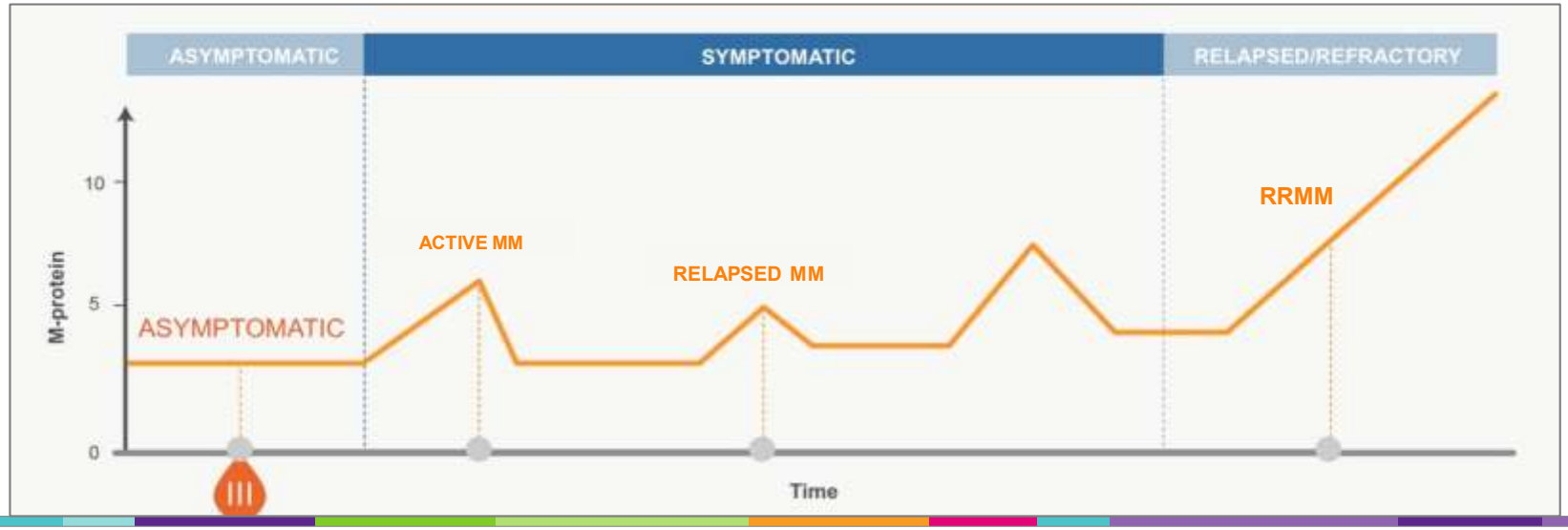


Multipel myeloom (plasma) - cel



Multiple myeloom

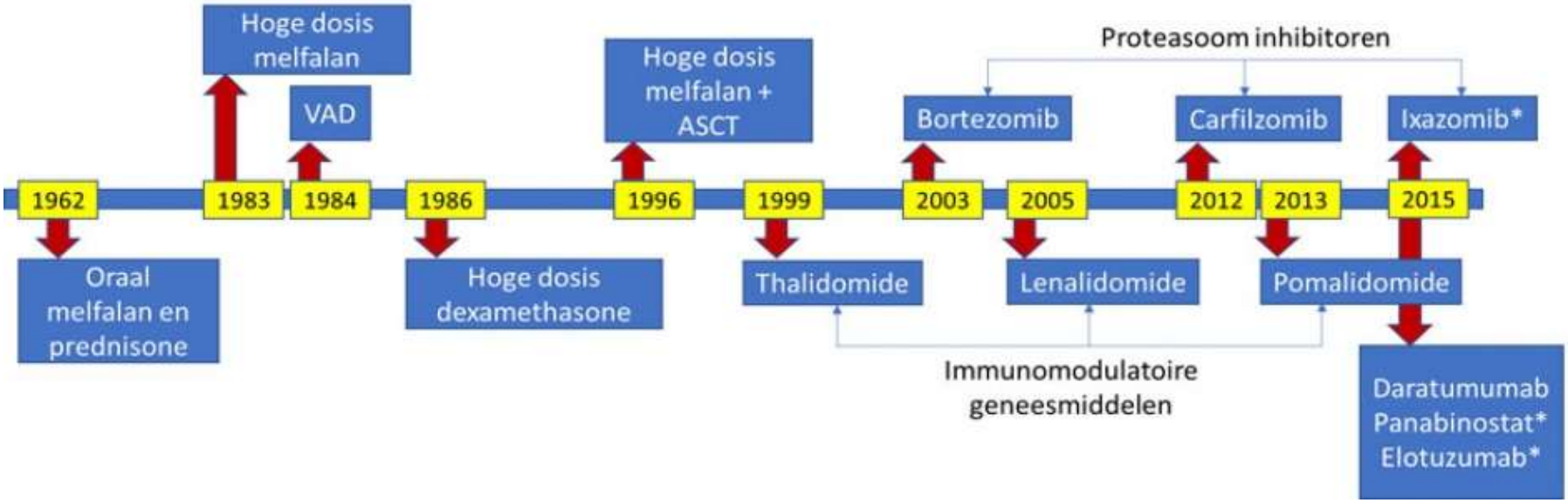
- **Algemeen**
  - Tweede meest frequente hematologische maligniteit
  - Ongeveer 10% van alle bloed/beenmergkankers
  - Ziekte van de ‘oudere patiënt’: gemiddelde leeftijd bij diagnose 69-72 jaar
- **Evolutie van multipel myeloom**
  - MGUS (risico progressie +/- 1%/jaar)
  - Smouldering myeloom (risico op progressie +/- 10% per jaar)



Multipel myeloom

Een beetje geschiedenis

De weg afgelegd …



Het verleden:

Ziekte eerst beschreven in 1844 (patiënte Sarah Newbury, 39 jaar)

- 1947: urethaan (carbamaat) standaardtherapie voor > 15 jaar
- 1958: melfalan
- 1969: toevoegen van cortisone aan melfalan (MP schema)
- Jaren ‘70: verschillende combinatie-chemotherapieën

Verschillende combinatie-chemotherapieën:

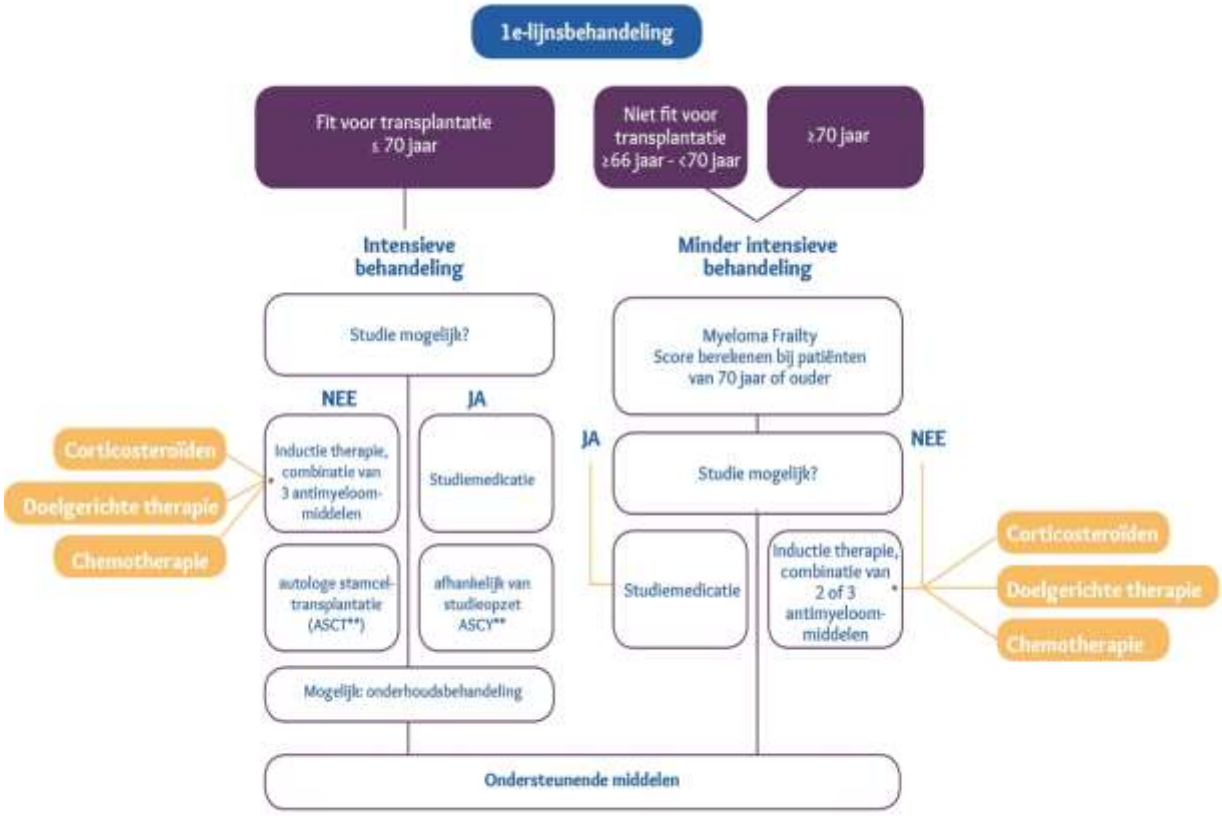
- Duur van effect = verschillend
- Levensduur patiënt meestal niet verbeterd
- Zeker geen verbetering ivm melfalan – cortisone

Chemo …

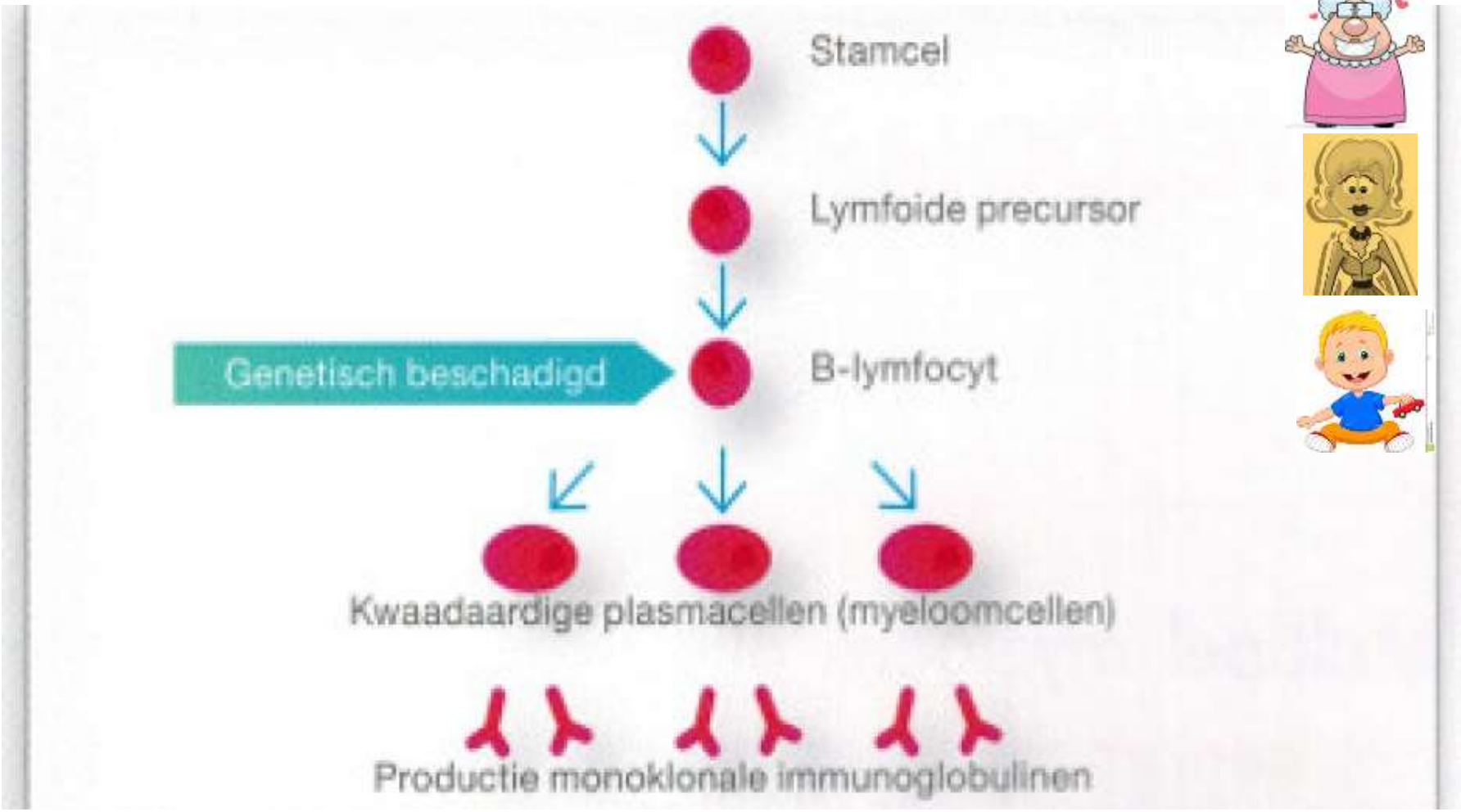
Multipel myeloom

Het heden

Het heden: 1e lijnsbehandeling: transplanteren of niet?



Ontstaan van multipel myeloom



Transplant - kandidaat

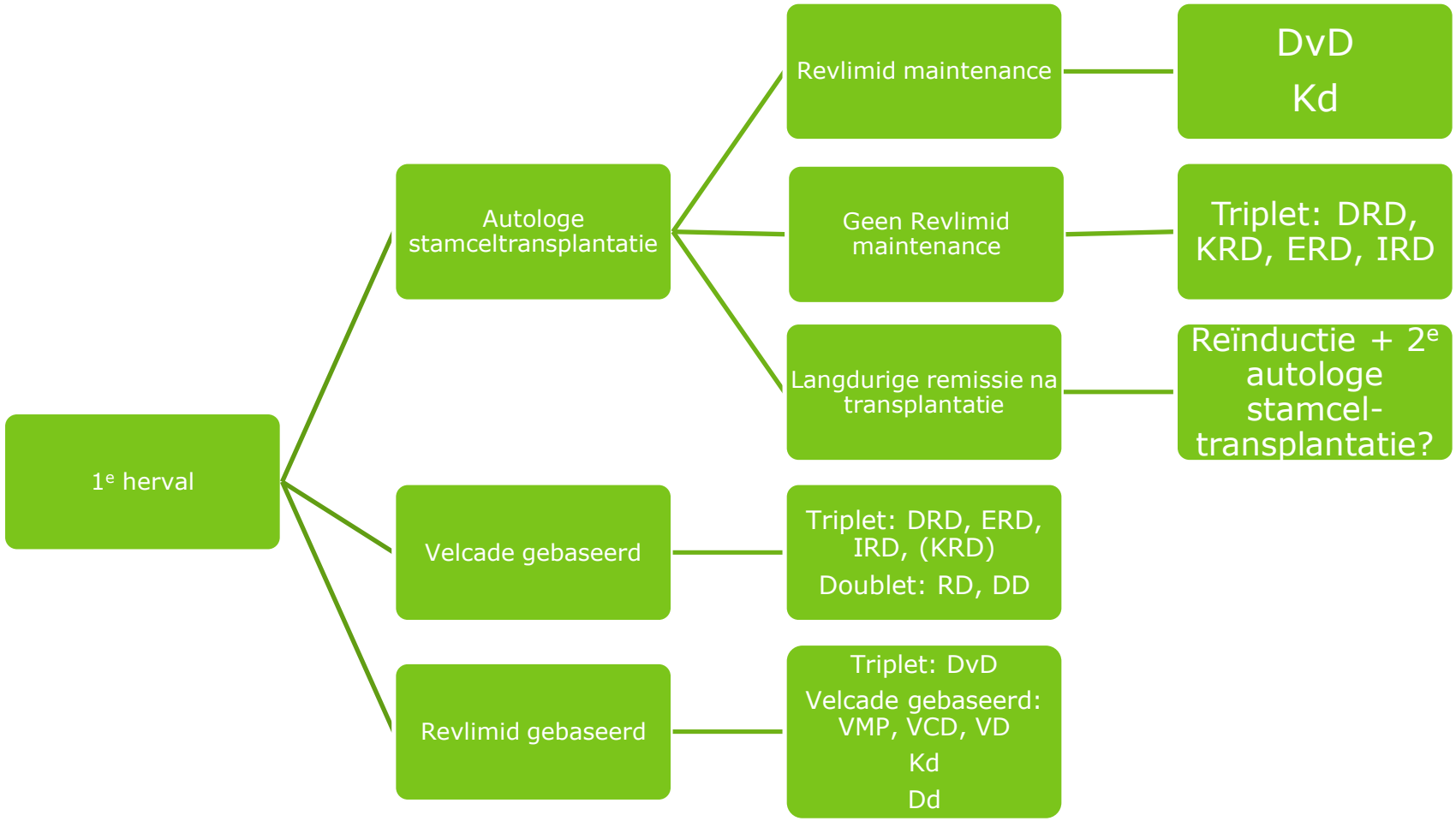
- Verschillende ‘inductie’ strategieën
  - VCD (Velcade – cyclofosfamide – dexamethasone) vs VTD (Velcade – thalidomide – dexamethasone)
  - Studieverband: VRD (velcade – revlimid – dexamethasone) vs Dara-VRD (daratumumab, velcade, revlimid, dexamethasone) in studiverband
- Enkele of dubbele transplantatie
- Consolidatiebehandeling of geen consolidatiebehandeling
- Onderhoudsbehandeling of geen onderhoudsbehandeling

Geen transplant kandidaat

- Keuze in functie van
  - Patiënt
    - Andere onderliggende aandoeningen
    - Mobiliteit
    - Wens van patiënt
  - Verwachtingen (oog op tweede lijnsbehandeling?)
  - Ziekte-eigenschappen (cytogenetica)

- Keuze tussen
  - Combinatietherapie: Velcade gebaseerd (VMP, VCD)
  - Revlimid - Dexamethasone

The present: 2e lijnsbehandeling



Dvd: Daratumumab, Velcade, Dexamethasone; DrD: Daratumumab, revlimid, dexamethasone
KD: kyprolis, dexamethasone; KRD: kyrpolis, revlimid, dexamethasone
ERD: elotuzumab, revlimid, dexamethasone
IRD: ixazomib, revlimid, dexamethasone
Rd: Revlimid, dexamethasone
VMP: Velcade, melfalan, prednisolone; VCD: Velcade, cyclofosfamide, dexamethasone
VD: Velcade, dexamethasone

The present: 2e lijnsbehandeling (2)

- Doublet gebaseerd op **immuunmodulator**
  - Revlimid – Dexamethasone

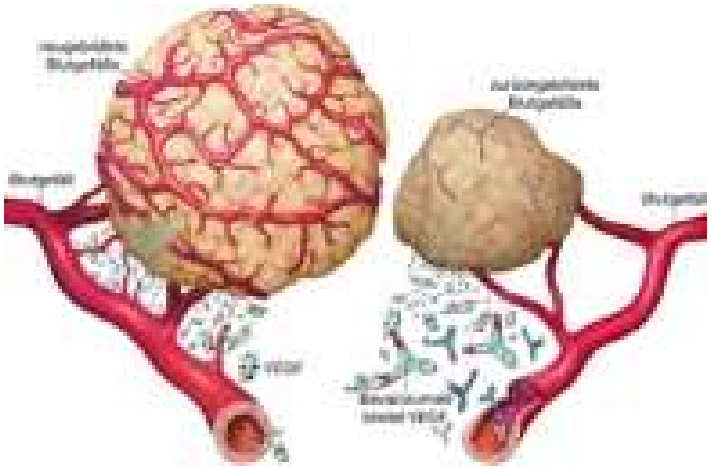
- Doublet/triplet gebaseerd op **proteasoominhibitoren**
  - Velcade + Dexamethasone
  - Kyprolis + Revlimid + Dexamethasone
  - Kyprolis + Dexamethasone
  - Ixazomib + Dexamethasone

- Doublet/triplet gebaseerd op **monoclonale antilichamen**
  - Daratumumab + Revlimid + Dexamethasone
  - Daratumumab + Dexamethasone
  - Elotuzumab + Revlimid + Dexamethasone

De immuunmodulatoren

- **Thalidomide, lenalidomide**
  - 1e generatie: Thalidomide (late jaren ‘90)
  - 2e generatie: Lenalidomide (2006)
  - (3e generatie: Pomalidomide)

- Werkingsmechanisme
  - Remt de vorming van nieuwe haarbloedvaten (angiogenese-remmer)
  - Onderdrukt de inwendige ‘rem’ van het eigen afweersysteem



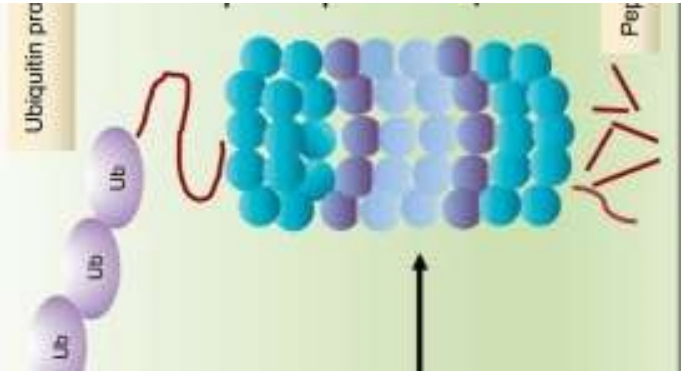
De immuunmodulatoren (2)

- Voordelen
  - Pil eenmaal daags in te nemen
  - GEEN chemotherapie
- Nevenwerkingen
  - Huiduitslag
  - Diarree
  - Bloedarmoede, tekort aan bloedplaatjes en verhoogd infectierisico

Proteasoom inhibitoren

- Producten:
  - Bortezomib (Velcade: VCD, VTD, VMP, VD, DvD)
  - Carfilzomib (Kyprolis: KRD, KD)
  - Ixazomib (Ninlaro: IRD)

- Werkingsmechanisme
  - Proteasoom = afvalverwerker van de cel
  - Proteasoom-inhibitor verhindert de afbraak van ‘afvalsoffen’
  - Stapelen van afval → celdood

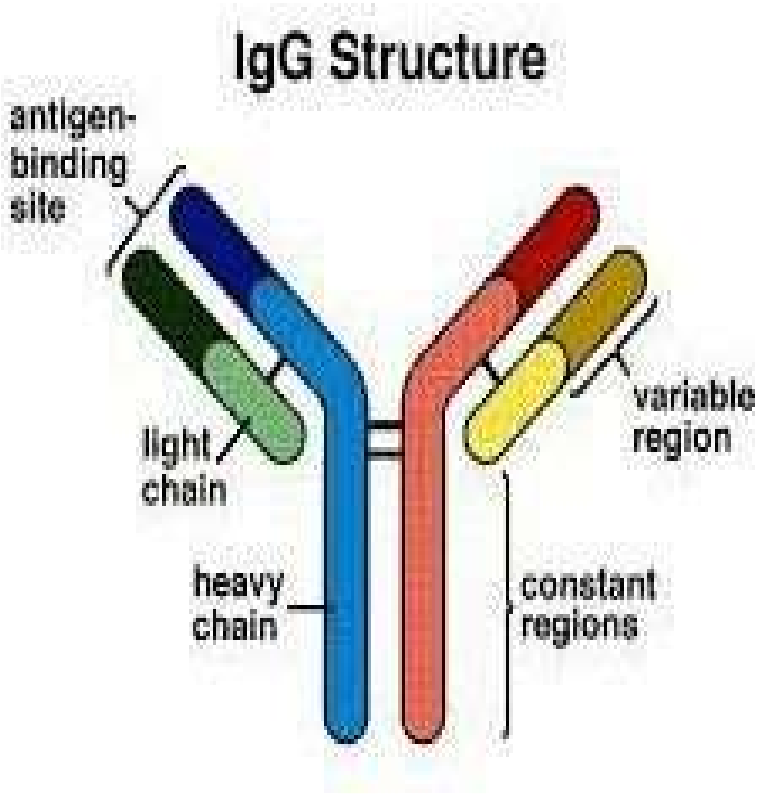


Proteasoom inhibitoren (2)

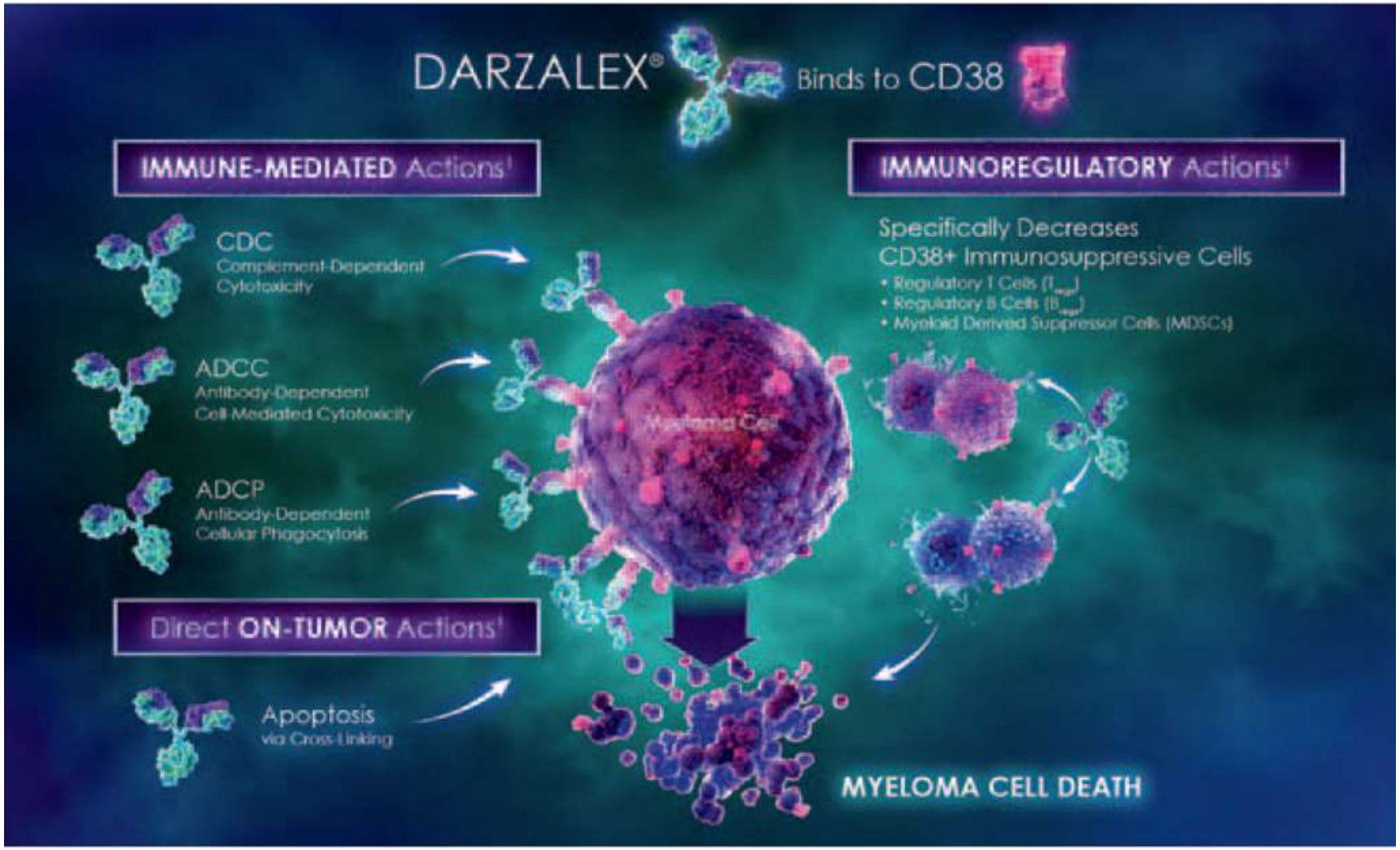
- Meestal gebruikt in combinatie met Revlimid + cortisone
- Toediening
  - Spuitje onderhuids (Velcade)
  - Infuus (Kyprolis)
  - Pil (Ninlaro)
- Nevenwerkingen
  - Zenuwaantasting (Velcade, Ninlaro)
  - Hoge bloeddruk, vochtstapeling op de longen (Kyprolis)
  - Misselijkheid (Velcade, Ninlaro)
  - Diarree of constipatie (Velcade, Ninlaro)

Monoclonale antilichamen

- Producten:
  - Daratumumab (Darzalex)
  - Elotuzumab (Emplicity)
- Antilichaamconstruct dat bindt op oppervlakte-eiwit van de myeloomcel
- Meestal IgG structuur
  - Variabel domein: interactie met oppervlakte-eiwit
  - Constant domein: interactie met eigen immuunsysteem
- Verschil tussen producten wordt bepaald door verschillen in deze domeinen



Monoclonaal antilichaam Daratumumab



Monoclonaal antilichaam Elotuzumab

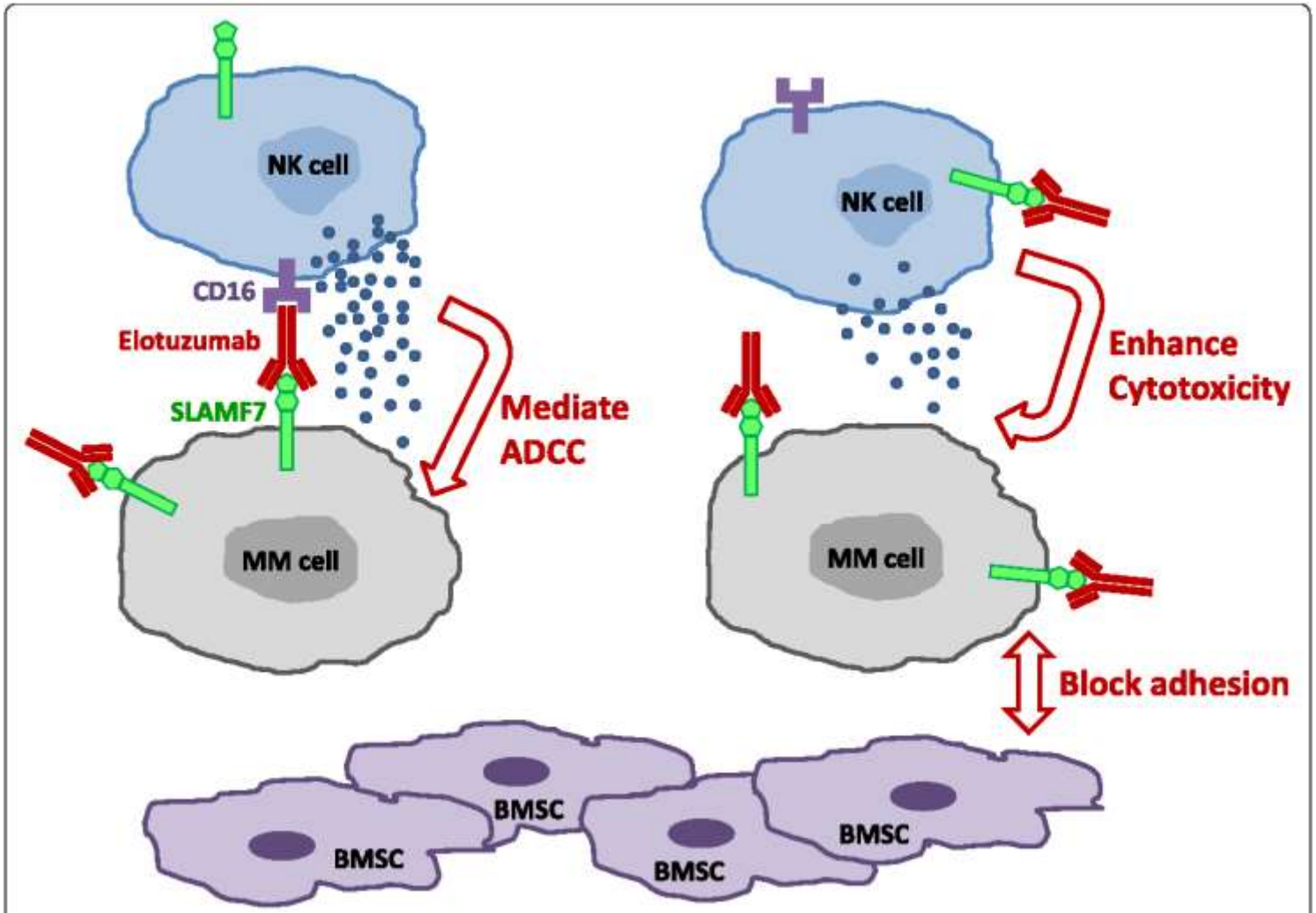


Fig. 1 The mechanisms of action of elotuzumab. *Upper left*, elotuzumab binds SLAMF7 on MM cells, and its Fc fragment is then bound by CD16

Monoclonale antilichamen

- **Voordelen**
  - Geen traditionele chemotherapie: geen haarverlies, geen misselijkheid
  - Gerichte therapie tegen de myeloomcel (+ gezonde plasmacellen)
  - Intensiever opbouwschema, nadien 1x om de 2-4 weken toediening

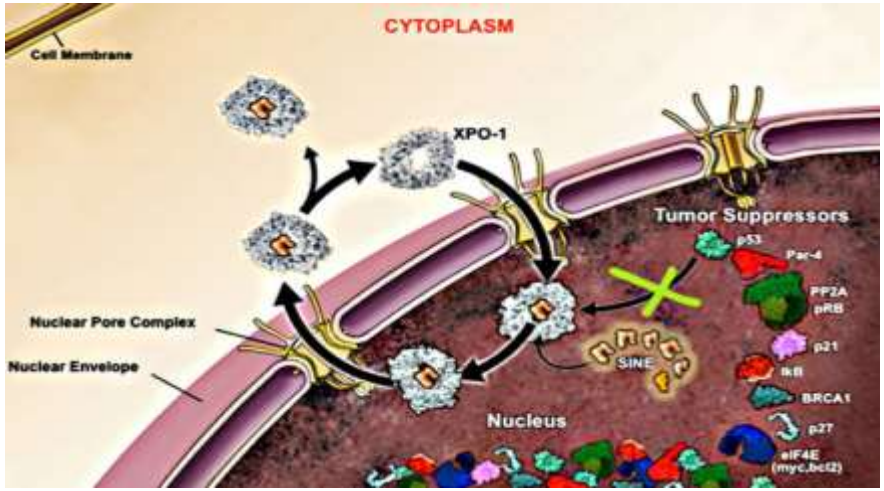
- **Nevenwerkingen**
  - Reacties op het infuus (vrijstellen van stoffen, overgevoeligheidsreacties, allergie)
    - Vaak monitoring tijdens de 1e toediening
    - Beschermende medicatie op voorhand (+/- nadien) tijdens de 1e toedieningen
  - Zeer snel en gericht → vrijstellen van 'afvalstoffen' (tumorlysis)
  - Verhoogde vatbaarheid voor infecties
    - Voorzorgsmaatregelen vb Aciclovir tegen heropflakkeren van herpes
    - Waakzaamheid!!
  - Interactie met bloedkruis-proeven in geval van Daratumumab

Multipel myeloom

De toekomst

The future: Selinexor

- Reeds goedgekeurd in USA
- Combinatie met cortisone (dexamethasone)
- Werkingsmechanisme
  - Selectieve remmer van transport van stoffen in/uit cel
  - Selinexor remt het transport van 'tumor suppressor' stoffen
  - Myeloomcel stapelt deze stoffen op en wordt vernietigd



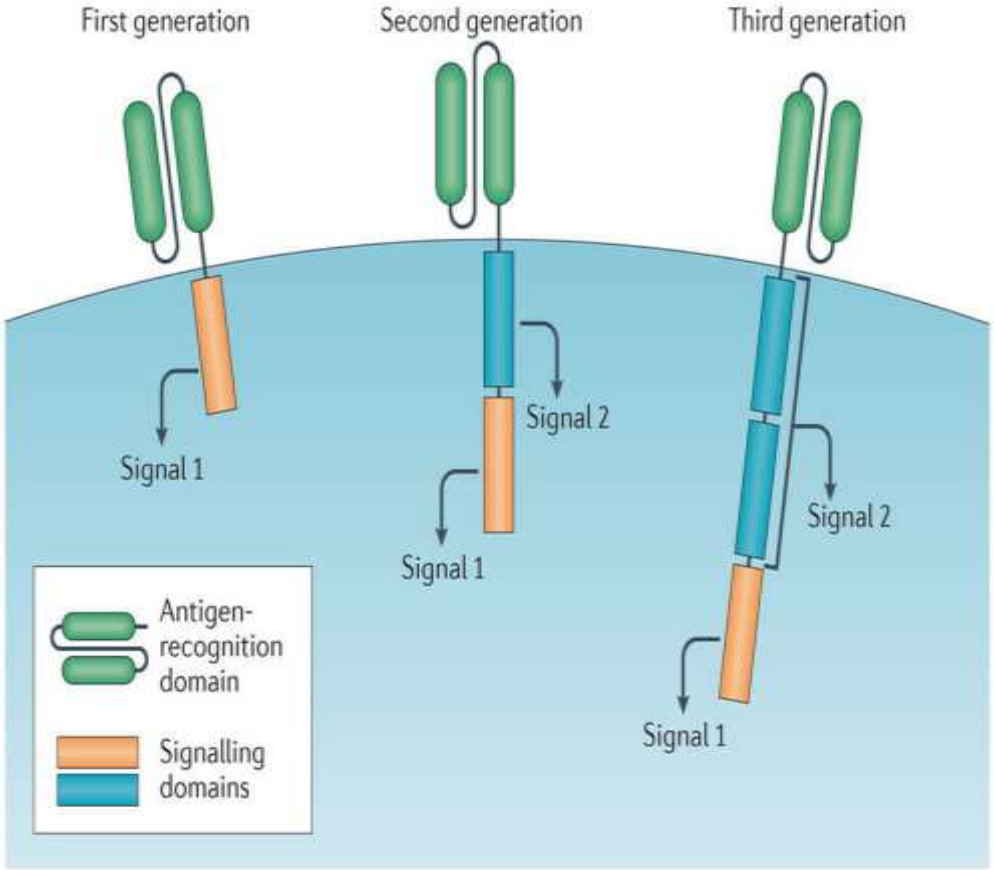
The future: Selinexor (2)

- Voor patiënten hervallen na behandeling met
  - 2 soorten proteasoom inhibitoren
  - Minstens 2 immuunmodulatoren
  - Monoclonaal antilichaam anti-CD38

- STORM studie
  - Ongeveer ¼ patiënten beantwoordde aan de behandeling
  - Duur van respons +/- 4,5 maanden
  - Nevenwerkingen
    - Vermoeidheid (+/- 70% van de patiënten)
    - Bloedplaatjestekort (+/- 70% van de patiënten)
    - Misselijkheid, diarree (+/- ½ van de patiënten)

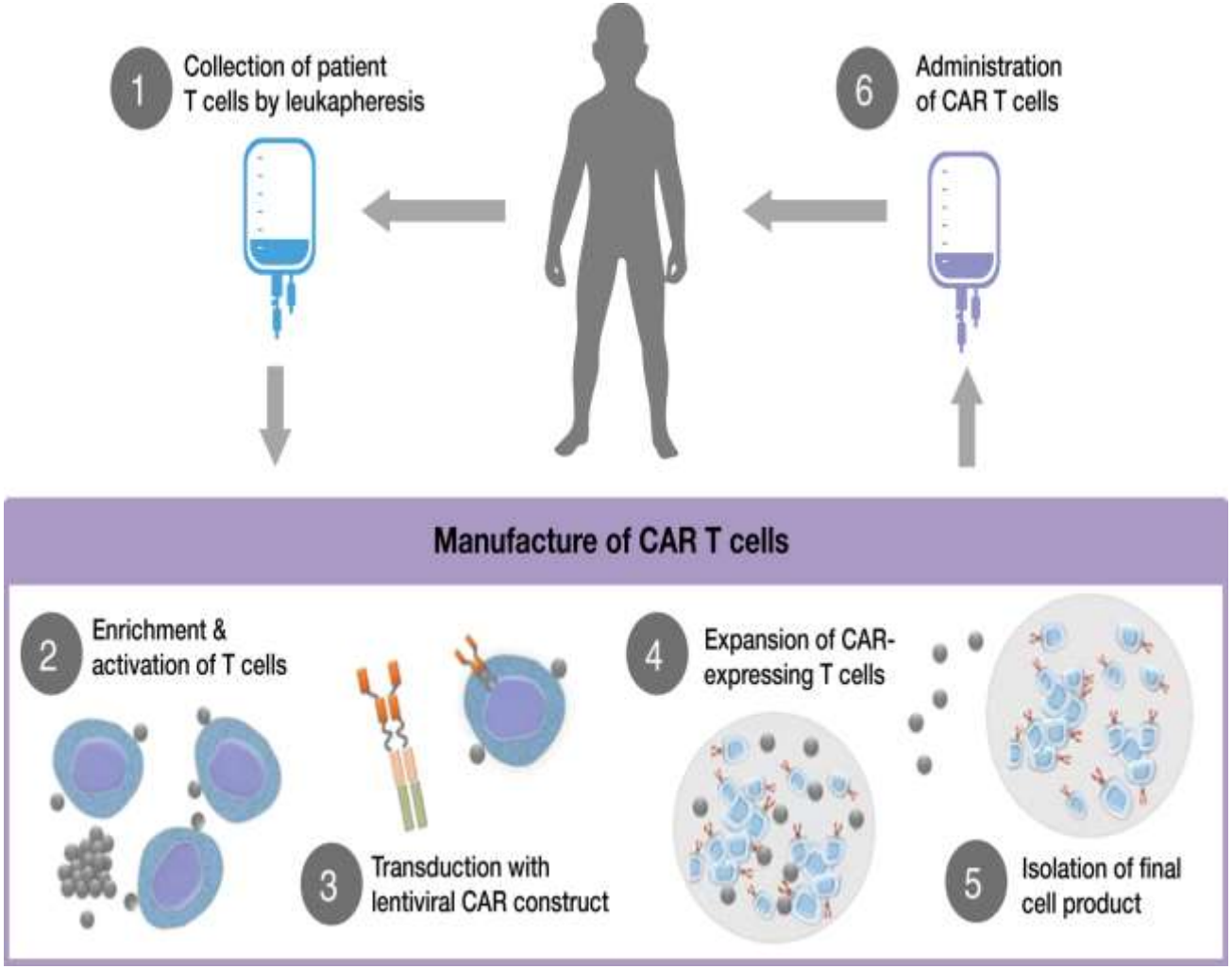
The future: CAR-T

C = Chimeric
A = Antigen
R = Receptor
T = T-cell

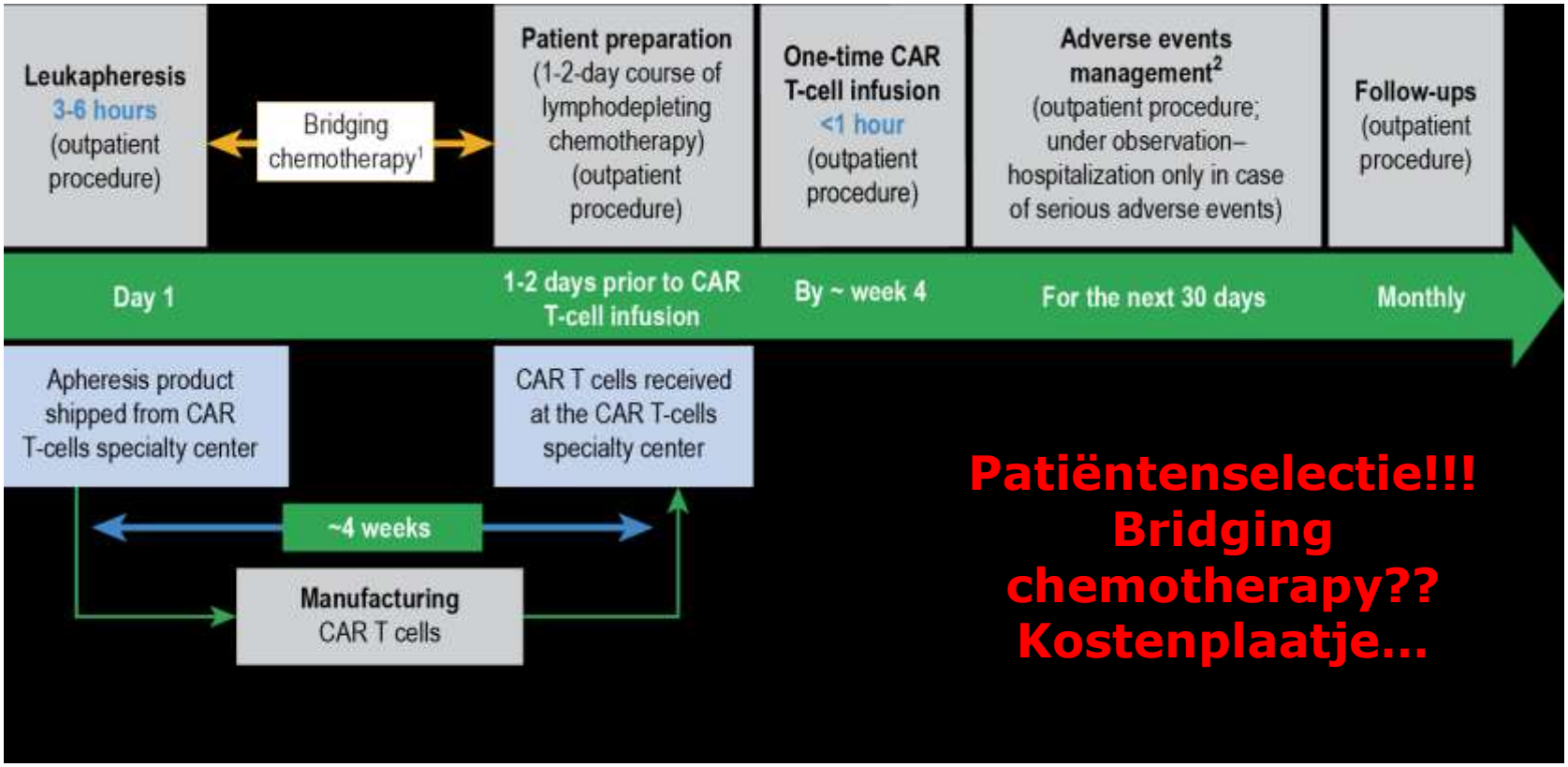


Nature Reviews | Clinical Oncology

CAR-: the making off…



CAR-T patiënt tijdslijn



From: kite/gilead

CAR-T nevenwerkingen: een nieuwe wereld

- Neurologische nevenwerkingen
  - Desoriëntatie , verwardheid, slaperigheid
  - Dysfasie: plots niet meer kunnen praten
  - Epilepsie (vallende ziekte)

- Cytokine release syndroom
  - Hoge koorts (soms tot 41-42° C)
  - Spierpijn, gewrichtspijn
  - Lage bloeddruk
  - Zuurstofnood
  - Eindorgaanschade (nierfalen, leverfalen …)

Specifieke richtlijnen voor opvang nevenwerkingen en inzetten van:
Corticoïden
Tocilizumab (anti-IL 6)

CAR-T klinische studies

From: Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma

Registration number (reference)	Phase	Dosage	No. of patients	Responses
NCT02215967 (49)	1	0.3–9.0 × 10^6 CAR+T cells/kg	12	sCR: 1; VGPR:2; PR:1; SD:8
NCT02658929 (51)	1	50–800 × 10^6 CAR+ T cells	33	sCR:12; CR:3; VGPR:9; PR:4; SD:4; PD:1
NCT03274219 (52)	1	150 × 10^6 CAR+ T cells	8	sCR: 1; VGPR: 3; PR: 2 MRD negative: 3
NCT03090659 (55)	1/2	0.07–2.1 × 10^6 CAR+ T cells/kg	57	CR: 39; VGPR: 3; PR: 8; MRD negative: 36; ORR: 88%
ChiCTR-ONH-17012285 (53)	1	0.21–1.52 × 10^6 CAR+ T cells/kg	17	sCR: 13; VGPR: 2; ORR: 88.2% NR: 1
NCT03430011 (58)	1/2	50–150 × 10^6 CAR+ T cells	19	sCR: 2; CR: 1; VGPR: 2; PR: 2; MR: 1
NCT03915184 (59)	NA	0.5–1.8 × 10^6 CAR+ T cells	16	CR: 2; PR: 4; VGPR: 6 ORR: 100%
NCT03070327 (61)	1	72–818 × 10^6 CAR+ T cells	11	VGPR: 2; ORR: 64%
ChiCTR1800018137 (64)	1	1.0–6.0 × 10^6 CAR+ T cells/kg	9	CR:4; VGPR:1; PR: 4; ORR: 100%
NCT02546167 (65)	1	1–50 × 10^7 CAR+T cells	25	sCR: 1; CR: 1; VGPR: 5; PR: 5
NCT03288493 (67)	1	48–430 × 10^6 CAR+ T cells	12	sCR: 1; nCR: 1; VGPR: 1; PR: 2
NCT03338972 (69)	1	5–15 × 10^7 CAR+ T cells	7	ORR:100%

Abbreviations: BCMA B cell maturation antigen, *CAR* Chimeric antigen receptor, *VGPR* Very good partial response, *SD* Stable disease, *CR* Complete response, *PR* Partial response, *sCR* Stringent complete response, *PD* Progressive disease, *ORR* Overall response rate, *MRD* Minimal residual disease, *nCR* near Complete response, *BMPC* Bone marrow plasma cells, *IHC* Immunohistochemistry, *FC* Flow cytometry, *MR* Minimal response, *NR* non-response, *RRMM* relapsed/refractory Multiple Myeloma, *NA* not available, *E* evaluable

NCT number (reference)	Target	Phase	Dosage	Number of patients	Responses
NCT02135406 (32)	CD19	1	1.1–6.0 × 10^8 CAR+T cells	10	VGPR: 6; PR: 2; PD: 2
NCT01886976 (34)	CD138	1/2	0.44–1.51 × 10^7 CAR+ T cells/kg	5	SD: 4; PD: 1
NCT00881920 (35)	κ light chain	1	0.2–2.0 × 10^8 CAR+ T cells/m^2	16 (7 MM)	4 SD of 7 MM

Abbreviations: BCMA B cell maturation antigen, *CAR* Chimeric antigen receptor, *PD* Progressive disease, *PR* Partial response, *VGPR* Very good partial response, *SD* Stable disease, *MM* Multiple myeloma

CAR-T in multiple myeloom

- Verschillende klinische studies lopende

- Zeer veelbelovende resultaten
  - Ongeveer 8/10 van de patiënten beantwoordt aan de behandeling
  - Vaak patiënten met zware behandel-voorgeschiedenis

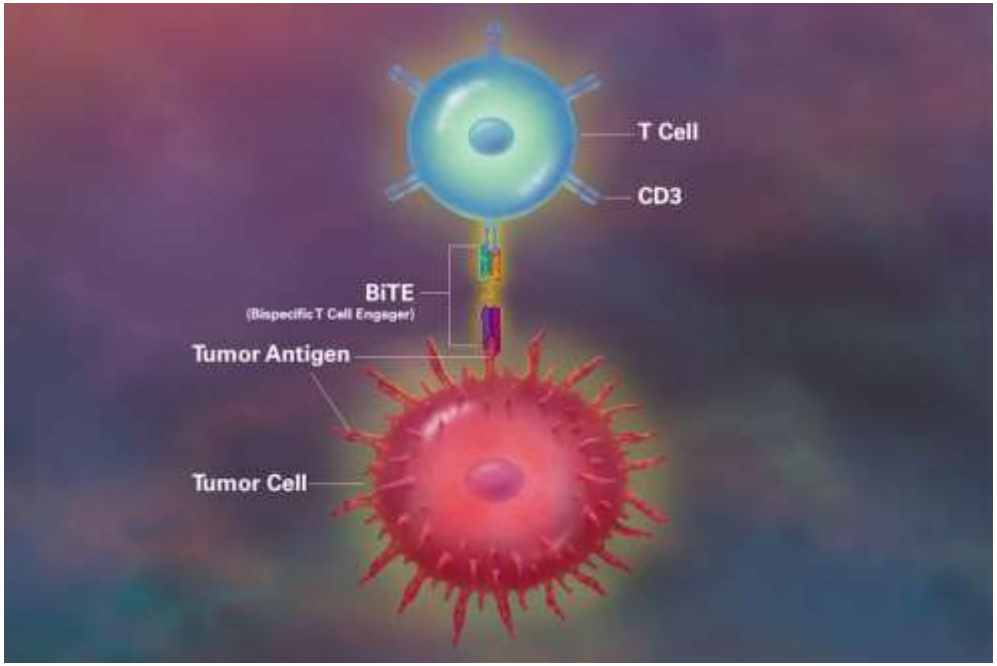
- MAAR
  - Geen onschuldige therapie (nevenwerkingen)
  - Effect op langere termijn? (maximale follow-up nu = +/- 1 jaar)
  - Tijdslijn behandeling
  - Kostprijs

BiTe: Bispecific T-cel engager

Monoklonaal antilichaam bestaande uit 2 aangrijppunten: bindt zich op

- Eiwit aanwezig op oppervlakte kankercel
- CD3 aanwezig op T cellen (eigen afweercel)

➔ activeren van het eigen afweersysteem



Behandelingslandschap

Kinase inhibitors

Multikinase	Masitinib
CDK 1, 2, 5,9	Dinaciclib
FGFR3	Dovitinib / MFGR 1877S
cKit / PDGFR	Imatinib / dasatinib
VEGFR	Bevacizumab
IGF-1R	AVE1642 / CP-751, 851
EGF-R	Cetuximab
PKC	Enzastaurin

MAbs

SLAMF-7	Elotuzumab
CD38	Daratumumab / SAR650984
CD138	nBT062-DM4
PD-1	Pidilizumab / pembrolizumab / nivolumab
CD56	Lorvotuzumab
CD40	Dacetuzumab / lucatumumab
BAFF	Tabalumab
KiR	IPH2101
IL-6	Siltuximab

Cell cycle inhibitors

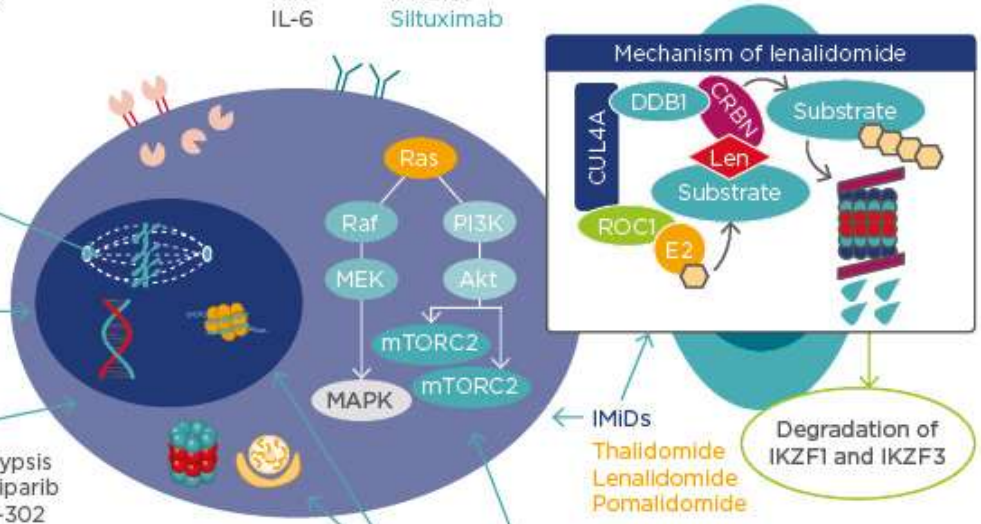
KSP	Filanesib
Aurora K	Alisertib
CDK 4/6	Selecicilib

Alkylators

Melphalan
Cyclophosphamide
Bendamustine
Melflufen

Other DNA damaging

DNA damaging	Zalypsis
PARP inhibitor	Veliparib
Hypoxia act. alkylator	TH-302



IMiDs
Thalidomide
Lenalidomide
Pomalidomide

Proteasome inhibitors

Bortezomib
Carfilzomib
Ixazomib
Oprozomib
Marizomib

Hsp-90 inhibitors

Tanespimycin
AUY922

HDAC inhibitors

Panobinostat
Vorinostat
Romidepsin
Givinostat
Ricolinostat
ACY 241

Signalling pathways

ATK	Perifosine / afuresertib
mTORC1	Everolimus / temsirolimus
mTOR C1/C2	MLN0128 / INK128
Farn transf	Tipifarnib
P38/MAPK inh	SCIO-469
P38/JNK act	Aplidin (Plitidepsin)
MEK	Selumetinib

Approved drugs
In/reached Phase 3 trials

Vragen?

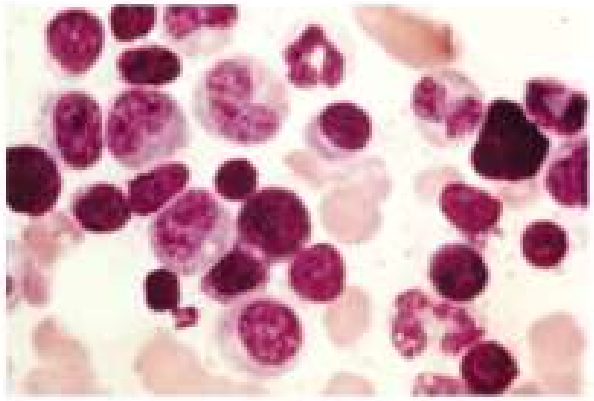
I DIDN'T KNOW IT WOULD BE SO COMPLICATED!
TELL ME ABOUT IT.
IRS
YOU HAVE MAIL
1040 TAX RETURN

Ziekte van Waldenström

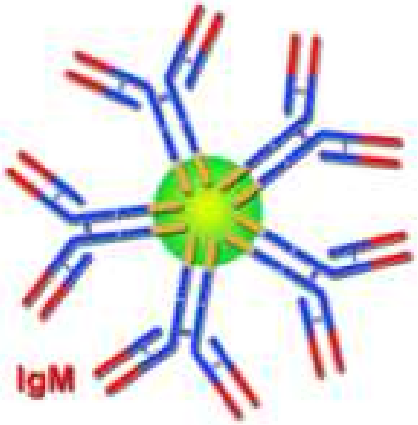
1. Inleiding
2. Behandelingsopties

Inleiding

Ziekte van Waldenström:
een ziekte met 2 gezichten



Lymfoplasmocytair infiltraat

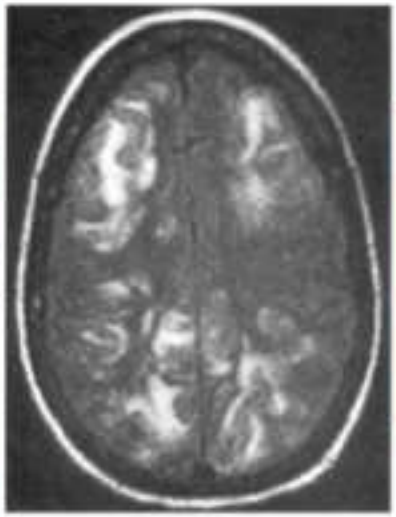


Monoclonaal IgM

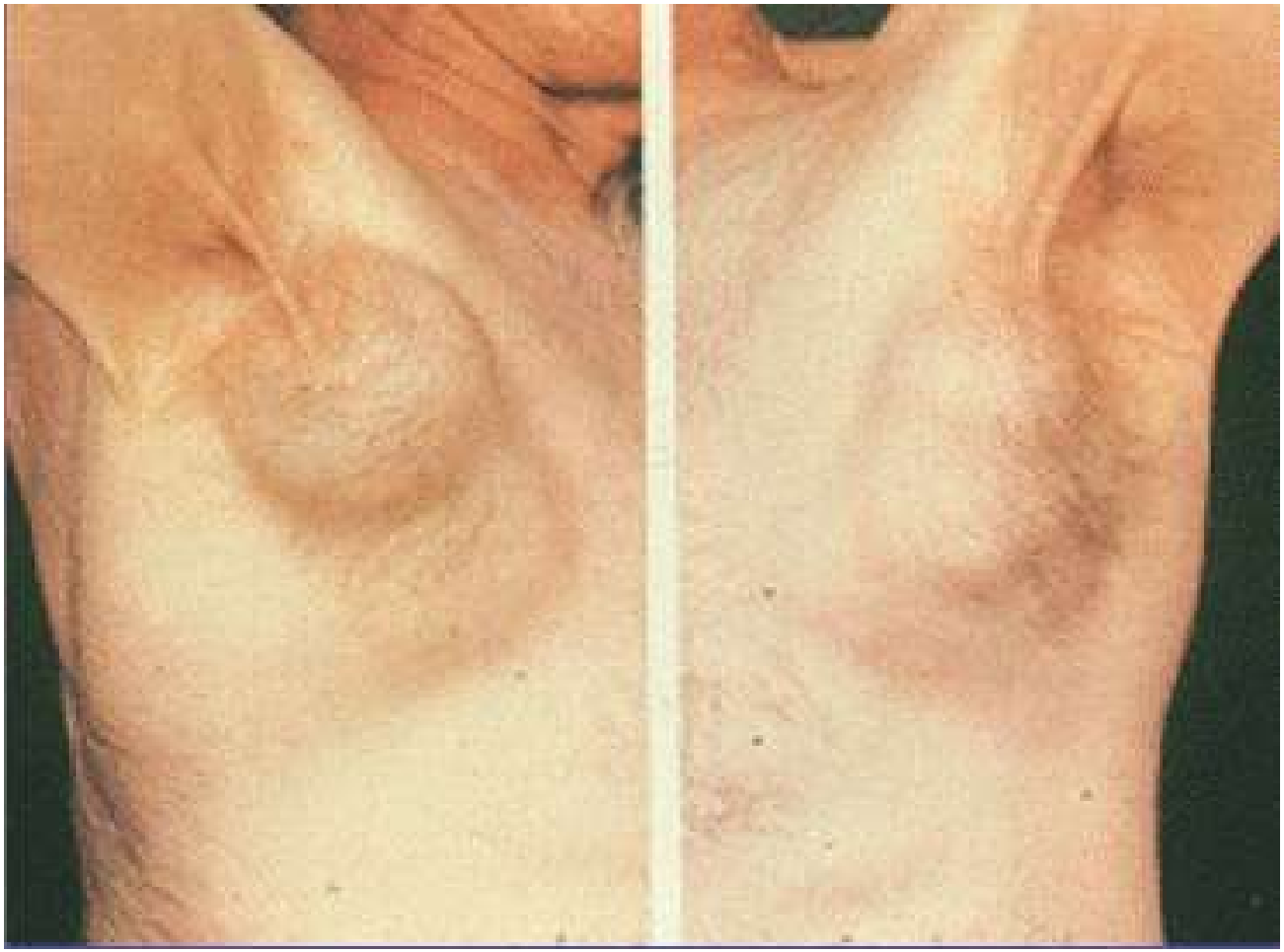
Gertz et al. The Oncologist 2000;5:63-67

Kliniek: hyperviscositeit door te hoog IgM

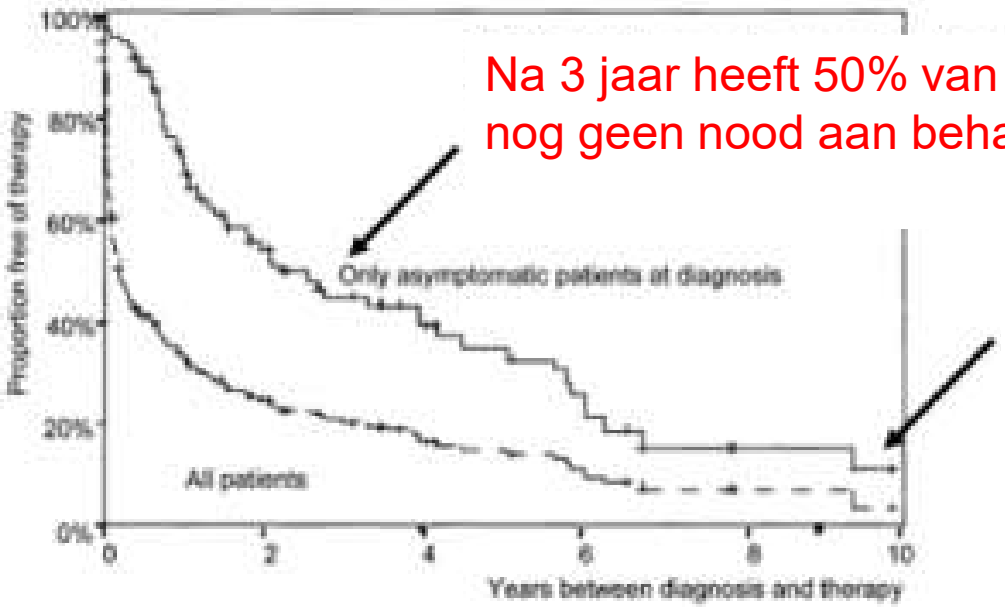
Hyperviscositeit door te hoog IgM



Kliniek: lymfoplasmocytair lymfoom



Heeft iedereen behandeling nodig?



Na 3 jaar heeft 50% van de patiënten nog geen nood aan behandeling

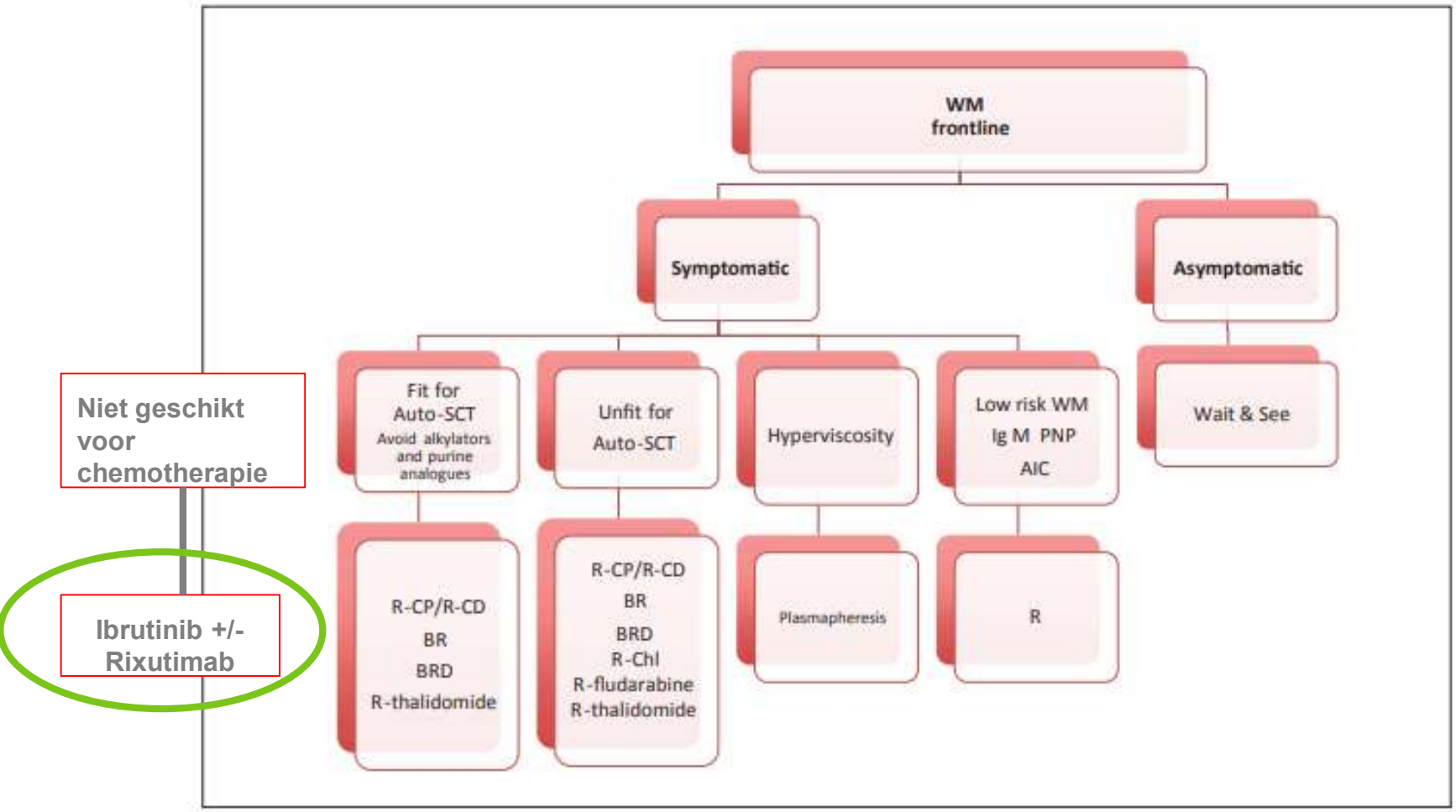
10% van patiënten heeft zelfs na 10 jaar geen behandeling nodig

Garcia-Sanz et al. Brit J Haematol. 115: 575-582, 2001

Wanneer wel behandelen:

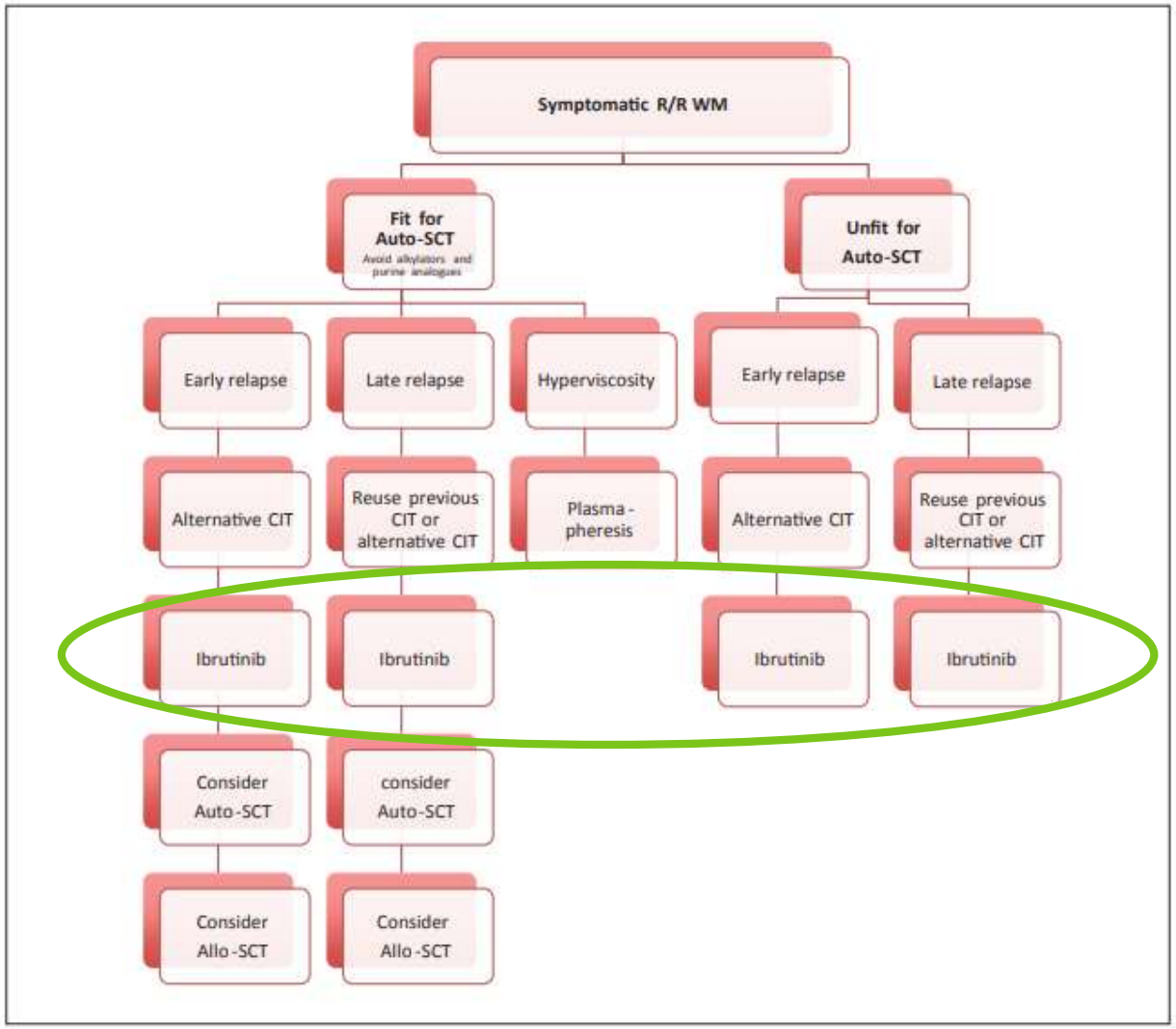
- Tekens van ‘hyperviscositeit’
  - Problemen met visus
  - Priapisme
  - Ademhalingsproblemen, hartproblemen
  - Neusbloedingen
- B-symptomen: nachtzweten, koorts, gewichtsverlies
- Invloed op bloedwaarden (bloedarmoede, tekort bloedplaatjes, tekort aan witte bloedcellen)
- Sterk vergrote lymfeklieren of vergroten van de milt

Behandeling 1e lijn



Belgische richtlijnen Waldenstrom 2018

Behandeling bij herval

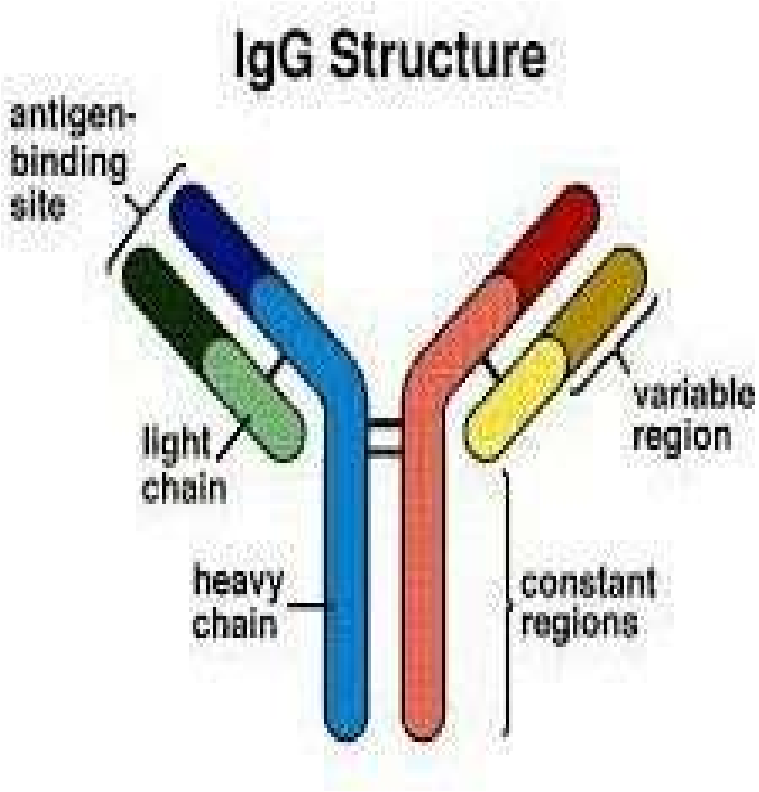


Belgische richtlijnen Waldenström 2018

Monoclonale antilichaam Rituximab

- Antilichaamconstruct dat bindt op oppervlakte-eiwit van de B-cel (Waldenström cel)

- Rituximab (Mabthera)
  - Combinatie met
    - Chemotherapie
    - Ibrutinib
  - Toediening 3 a 4-wekelijks
    - 1e maal telkens via infuus
    - Vanaf 2e maal via onderhuidse injectie



Monoclonaal antilichaam Rituximab

- Effect in Waldenström
  - Monotherapie: ongeveer ½ patiënten beantwoordt aan behandeling
  - Monotherapie: ongeveer ½ patiënten heeft IgM flare-up

- Nevenwerkingen
  - Reacties tijdens 1e toediening infuus
  - Opflakkeren van IgM
  - Vatbaarheid voor infecties
    - CD20 = ook aanwezig op gezonde B-cellen
    - Mogelijks ontstaan van tekort aan verdedigingseiwitten

Ibrutinib (Imbruvica ®)

- Kleine molecule: BTK inhibitor
  - Blokkeert BTK = eiwit dat kwaadaardige Waldenström cellen helpt groeien/overleven

- **Voordelen**
  - Doelgerichte behandeling
    - Effectief: bijna 9/10 patiënten beantwoordt aan therapie
    - Snel effect: gemiddeld al na 4 weken behandelen!
    - Langdurig effect: 5/10 patiënten nog steeds onder controle na 4 jaar behandeling
  - Oraal (pil): 3 capsules per dag

Ibrutinib (Imbruvica ®)

- **Nadeel:** continue behandeling: rebound bij langer stoppen

- **Nevenwerkingen**
  - Vermoeidheid
  - Diarree
  - Bloedingsneiging
  - Hartritmestoornissen

Ibrutinib: maatregels

- STOP medicatie 3 dagen voor kleine ingreep (vb tandarts)
- STOP medicatie 7 dagen voor grote ingreep
- Bij starten van nieuwe medicatie door vb huisarts: steeds even aftoetsen met behandelend hematoloog

Stamceltransplantatie

- Autoloog (eigen stamcellen)
  - Jonge fitte patiënten
  - Moeilijk te controleren ziekte
  - +/- 50% van de patiënten blijft ziektevrij na 5 jaar

Kyriakou et al, J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2227-32.

- Allogeen (stamcellen van iemand anders)
  - Heel weinig informatie (kleine patiëntengroepen)
  - +/- 50% van de patiënten blijft ziektevrij na 5 jaar
  - Verlaten gezien andere therapie-mogelijkheden (al dan niet binnen studieverband)

Kyriakou et al. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4926-34.

The future …

NCT number	Phase	Design	Status
NCT02604511	II	Single-arm open-label study of ibrutinib in treatment-naïve patients with WM and its impact on tumor genomic evolution	Active, not recruiting
NCT03225716	I/II	Open-label study of ibrutinib+ulocuplumab in CXCR4 mutated WM patients	Recruiting
NCT03620903	II	Single group, open-label study of first line bortezomib, rituximab and ibrutinib in treatment-naïve patients	Not yet recruiting
NCT03053440	III	Randomized, open-label, 1:1 study of BGB-3111 versus ibrutinib in WM	Active, not recruiting
NCT03679624	II	Non-randomized open-label study of ibrutinib+daratumumab in WM	Not yet recruiting
NCT02950220	I/Ib	Open-label, single group study of ibrutinib+pembrolizumab in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma	Active, not recruiting
NCT02332980	II	Open-label, single group study of pembrolizumab alone or with idelalisib or ibrutinib in relapsed/refractory patients with CLL or low-grade B-cell non-Hodgkin lymphomas	Recruiting
NCT01955499	I	Open-label, single group study of ibrutinib+lenalidomide in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma	Active, not recruiting
NCT03479268	I	Open-label, single group study of pevonedistat+ibrutinib in relapsed/refractory CLL or non-Hodgkin lymphoma patients	Recruiting
NCT01479842	I	Open-label, single group,dose-escalation trial of rituximab, bendamustine and ibrutinib in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma	Active, not recruiting

Conclusies

- Multipel myeloom
  - One treatment does not fit them all
  - Vooral veel vooruitgang in behandeling van hervallen ziekte
  - Gerichtere therapie ivm traditionele chemotherapie
  - Immuuntherapie (CAR-T en BITE) volop in onderzoek

- Waldenström
  - Grote verbetering dankzij komst
    - Rituximab
    - Ibrutinib
  - Transplantatie in uitzonderingen (auto > allotransplantatie)

Vragen?

I DIDN'T KNOW IT WOULD BE SO COMPLICATED!
TELL ME ABOUT IT.
IRS
YOU HAVE MAIL
1040 TAX RETURN

Referenties

- Kyle RA and Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008 Mar 15; 111 (6): 2962 – 2972.
- Chari et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. NEJM 2019; 381: 727-738.
- Lin Q et al. Recent Updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma. Molecular Cancer 18; 154.
- Gertz A. Waldenström macroglobulinemia treatment algorithm 2018. Blood cancer Journal 2018 (8):40.
- Janssens A et al. Update BHS guidelines for the treatment of CLL, MCL and Waldenstrom macroglobulinemia anno 2018. BJH practice guidelines. Belg J Hematol 2018; 9(3):101-12.
- Papanota et al. Evaluating ibrutinib in treatment of symptomatic Waldenström macroglobulinemie. Journal of Blood medicine Volume 10.