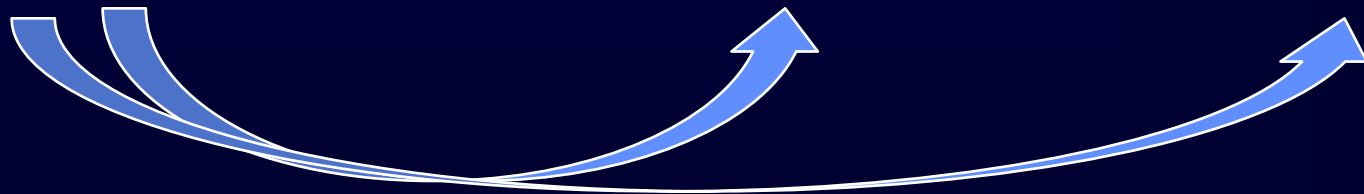
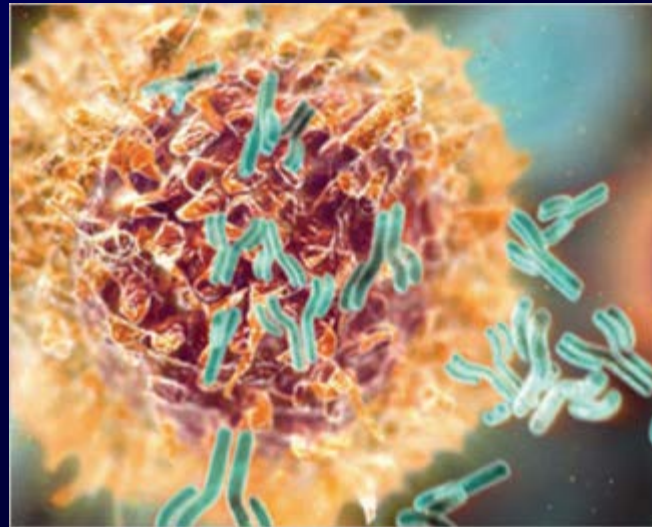


# De ziekte van Waldenström: nieuwe behandelingsmogelijkheden als de ziekte terugkomt

Marie José Kersten  
AMC, Amsterdam  
[www.lymmcare.nl](http://www.lymmcare.nl)



# Behandeling recidief MW



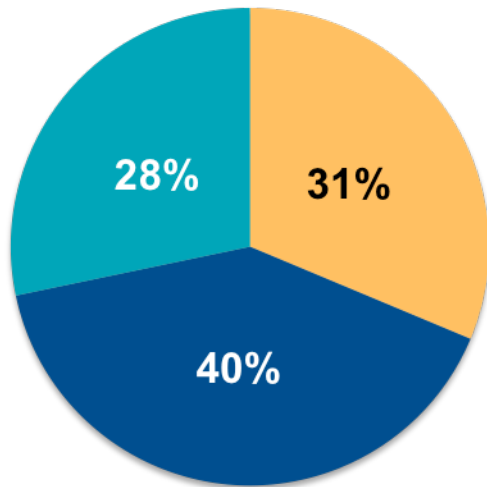
# Behandeling recidief ziekte van Waldenstrom anno 2016

---

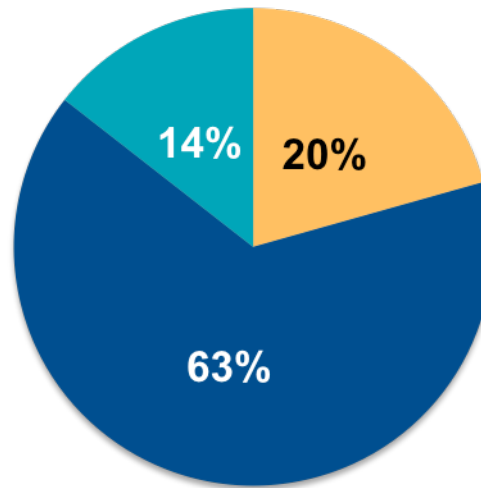
- **Geen klachten/verschijnselen:** wait and see
- **Als behandeling geïndiceerd: afhankelijk van**
  - Reactie op eerdere behandeling
  - Leeftijd
  - Fitheid (andere aandoeningen)
  - Beenmergfunctie (lage trombo's/leuko's)
  - Hoogte IgM gehalte (flare!)
  - Snelle controle nodig?
  - Stamcelsparend?
  - Bijwerkingen (neuropathie, transformatie, MDS)

# Therapiekeuze naar lijn van behandeling (n=368 Europese retrospectieve studie (dr Buske)

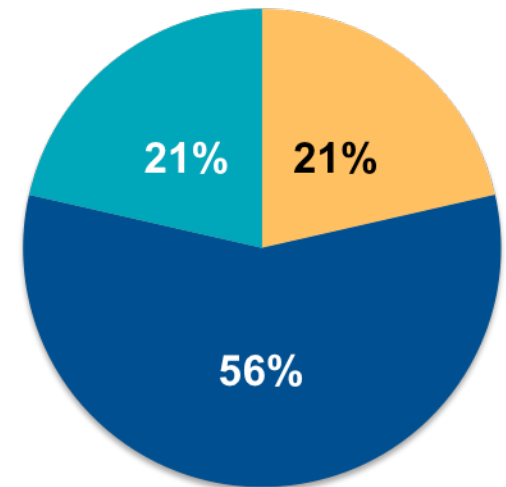
Front-Line



Second-Line



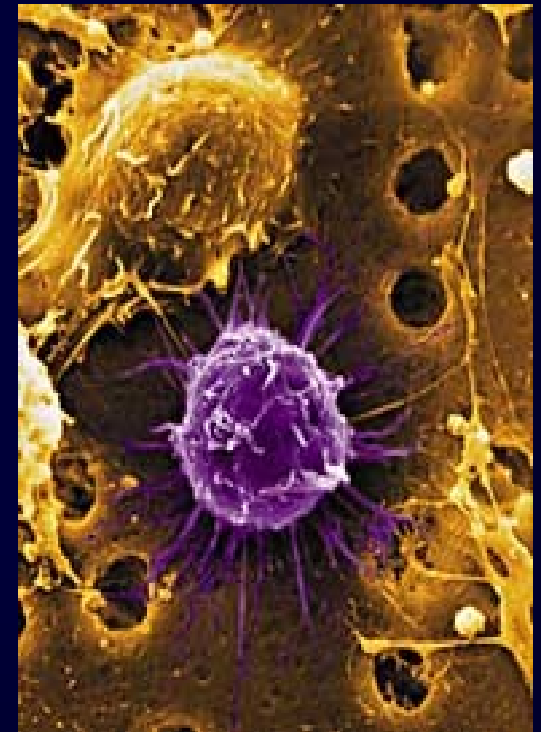
Third-Line



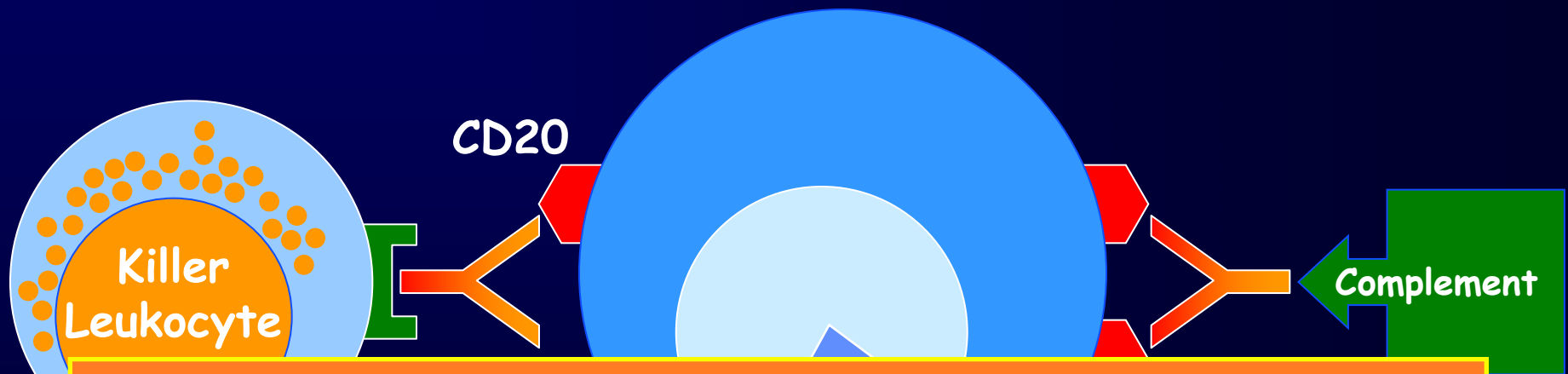
- Monotherapy
- Combination Therapy With Antibody
- Combination Therapy Without Antibody

# Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

- **Nieuwe chemotherapie**
- **Nieuwe antistoffen**
  - gericht tegen andere eiwitten op de WM cel (bv immune checkpoint)
  - gekoppeld aan radioisotoop of chemotherapeutikum
  - Bispecifieke antistoffen
  - CAR-T cellen
- **Interactie met de omgeving (mestcellen)**
- **Beter begrip van wat er in de lymfoomcel mis gaat (signalering)**



# Werkingsmechanismen van antistoffen

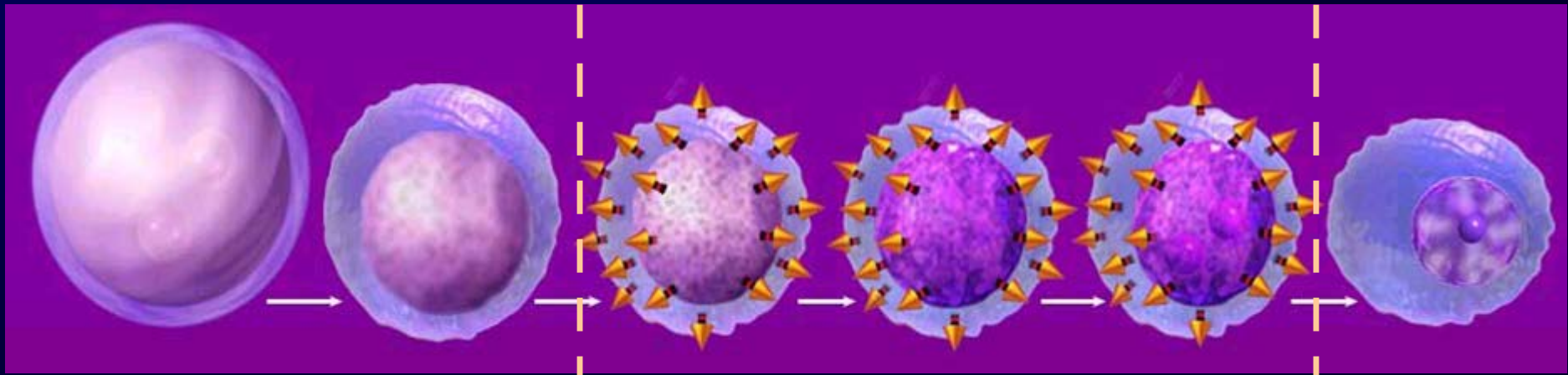


## Nieuwe antistoffen:

- "opvolgers" van rituximab (Mabthera)
- Andere doelwitten, bv CD38, immune checkpoints
  - Bispecifieke antistoffen
  - Radioimmunotherapie
- Antistof-cytostaticum conjugaat (ADC)
  - CAR-T cells

# CD20 Expressie tijdens B-cel ontwikkeling

← Beenmerg → ← Bloed, lymfklieren →



Pluripotente  
stamcel

Lympha-  
tische  
stamcel

Pre-B cel

B cel

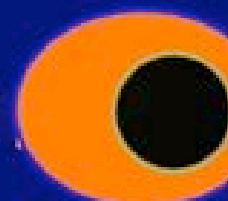
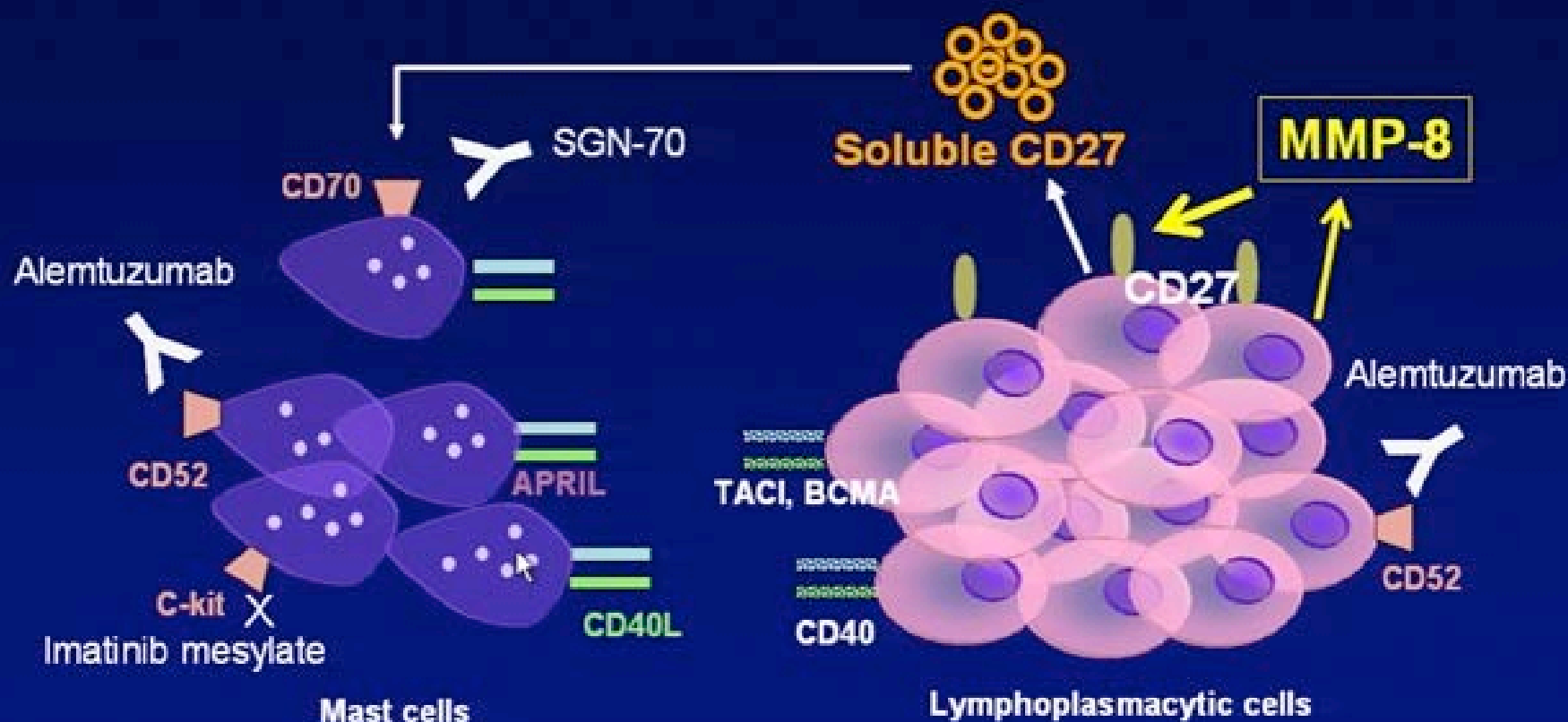
Geactiv.  
B cel

Plasmacel

CD20

CD38

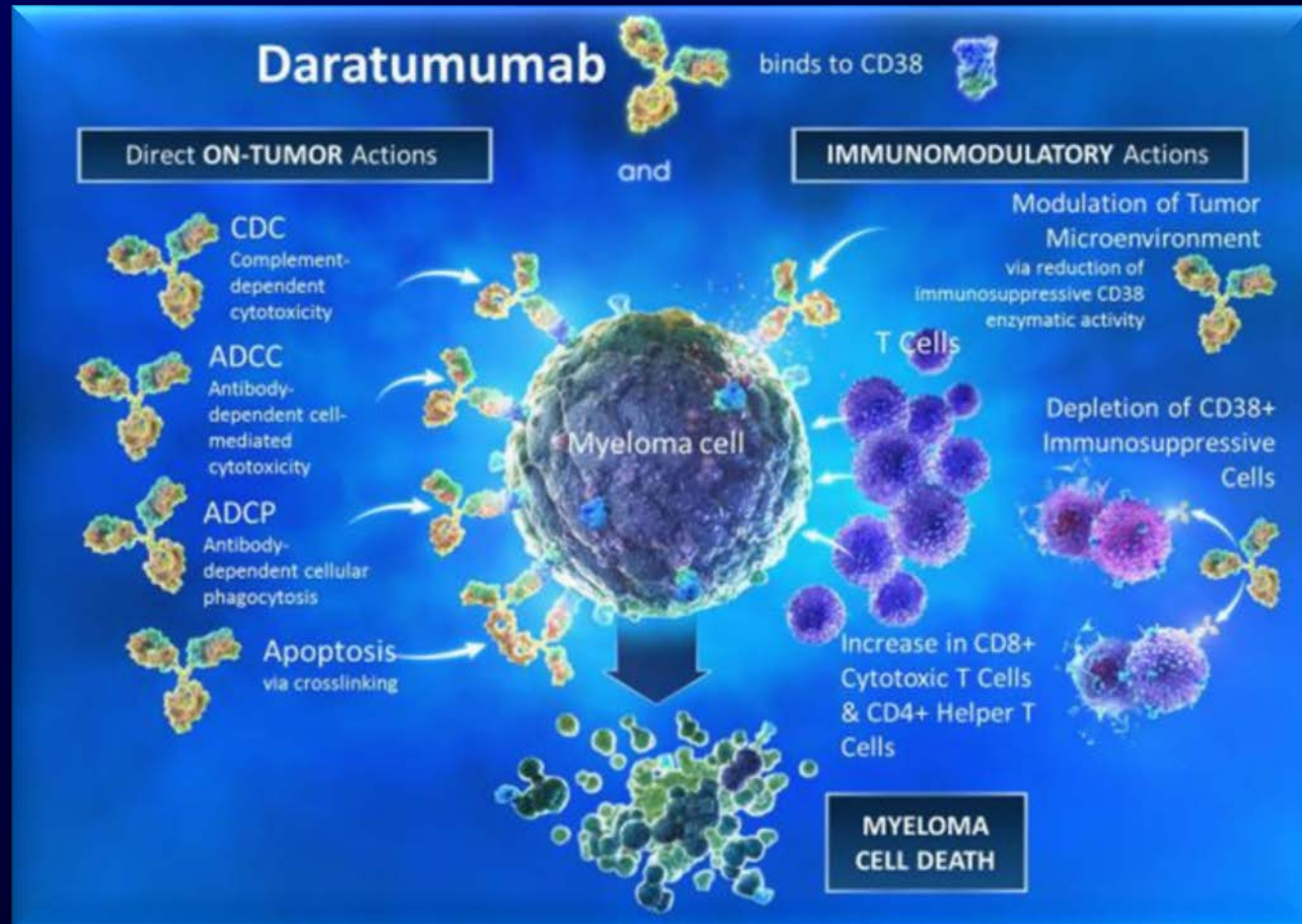
# sCD27 in WM-Mast Cell Interactions





# Daratumumab: Werkingsmechanisme

- Human CD38 IgGk monoclonal antibody
- Direct and indirect anti-myeloma activity<sup>1-5</sup>
- Depletes CD38<sup>+</sup> immunosuppressive regulatory cells<sup>5</sup>
- Promotes T-cell expansion and activation<sup>5</sup>



1. Lammerts van Bueren J, et al. *Blood*. 2014;124:Abstract 3474.  
2. Jansen JMH, et al. *Blood*. 2012;120:Abstract 2974.  
3. de Weers M, et al. *J Immunol*. 2011;186:1840-8.  
4. Overdijk MB, et al. *MAbs*. 2015;7:311-21.  
5. Krejčík J, et al. *Blood*. 2016. Epub ahead of print.

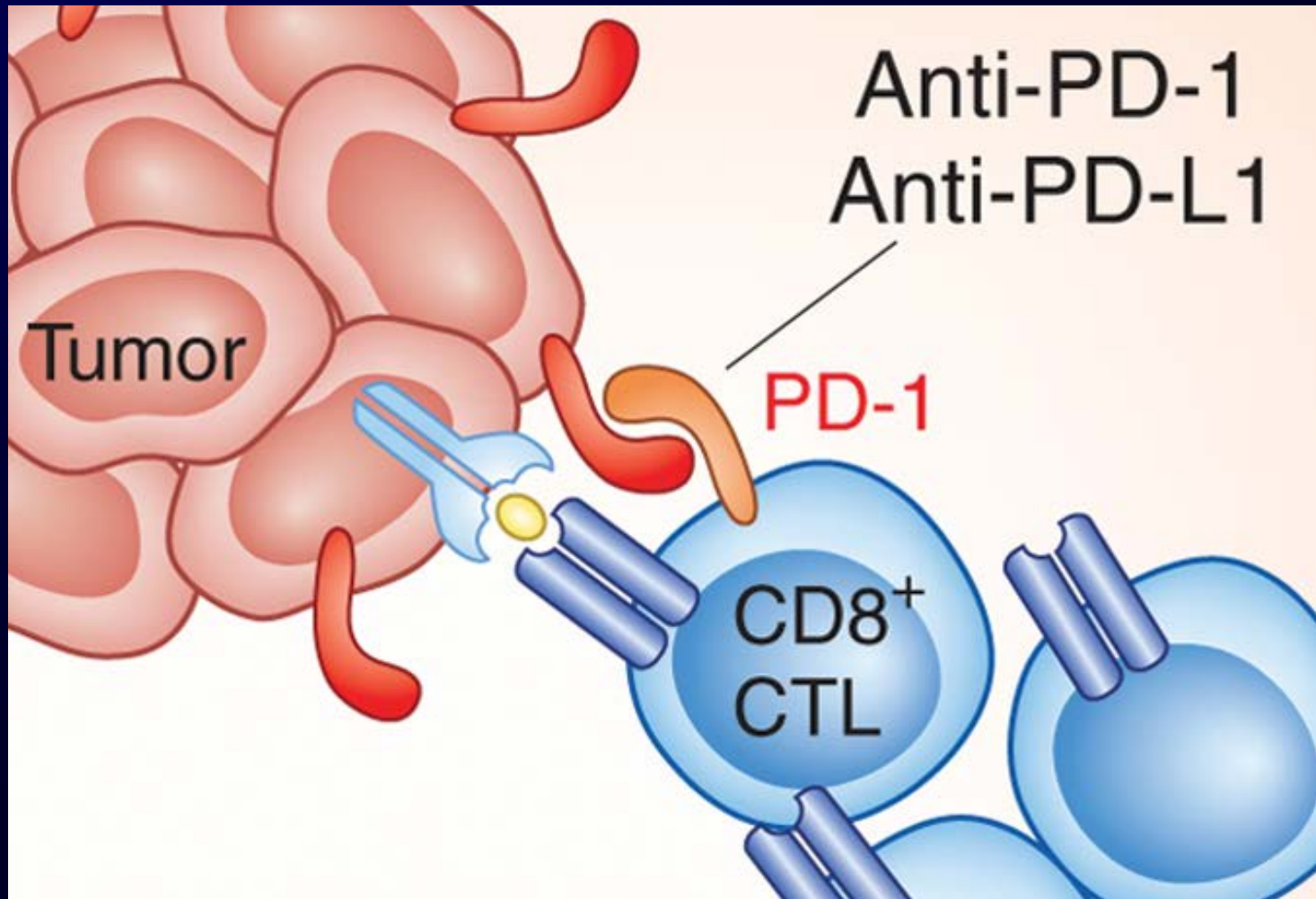
# Activeren van het eigen afweersysteem

- Eigen afweercellen van een patient (T cellen) kunnen tumorcellen herkennen
- Deze T cellen worden echter afgeremd

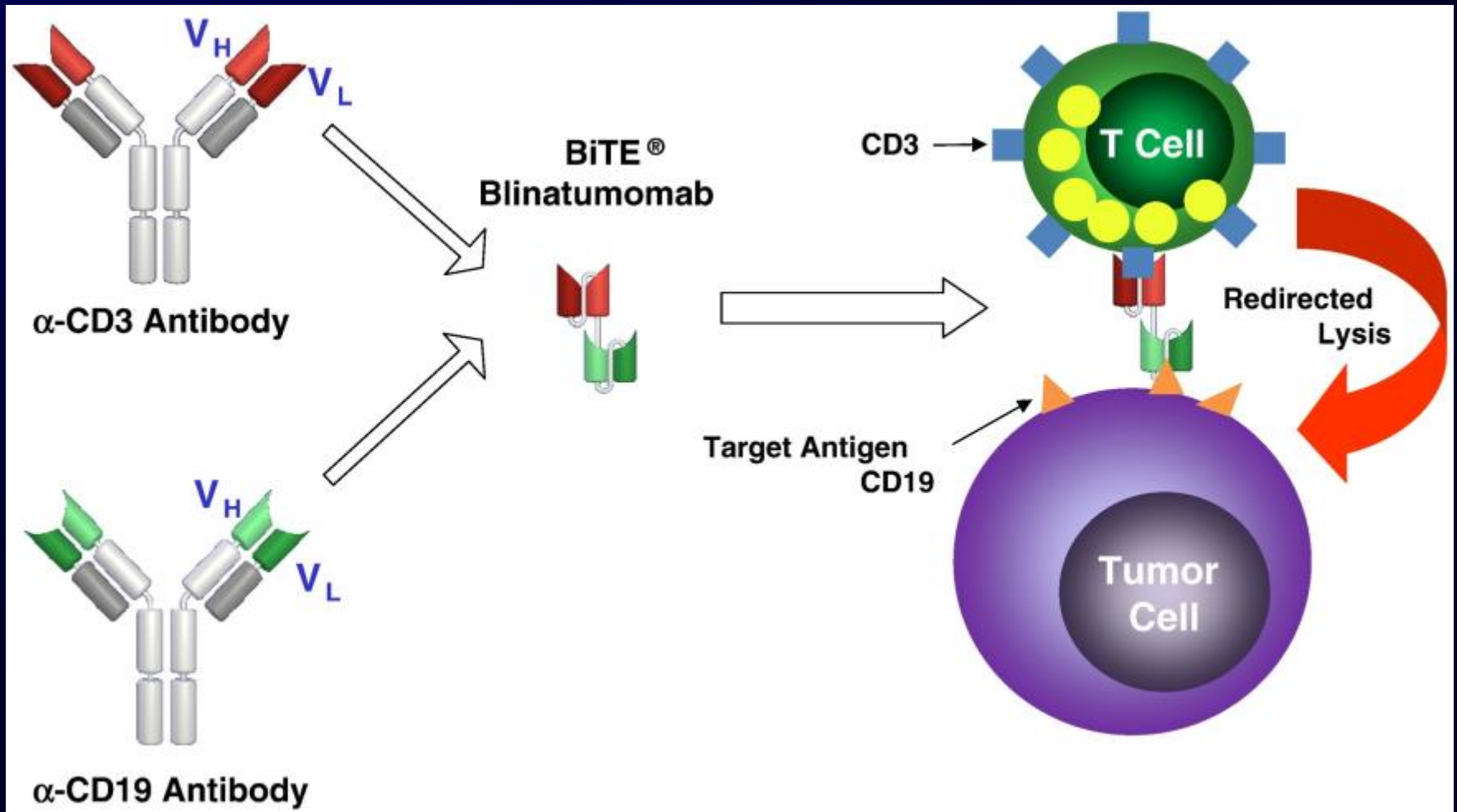
**Breakthrough of the Year 2013**



# Immuunsysteem 'checkpoint' = rem: PD-L1 tumorcel/PD-1 afweercel

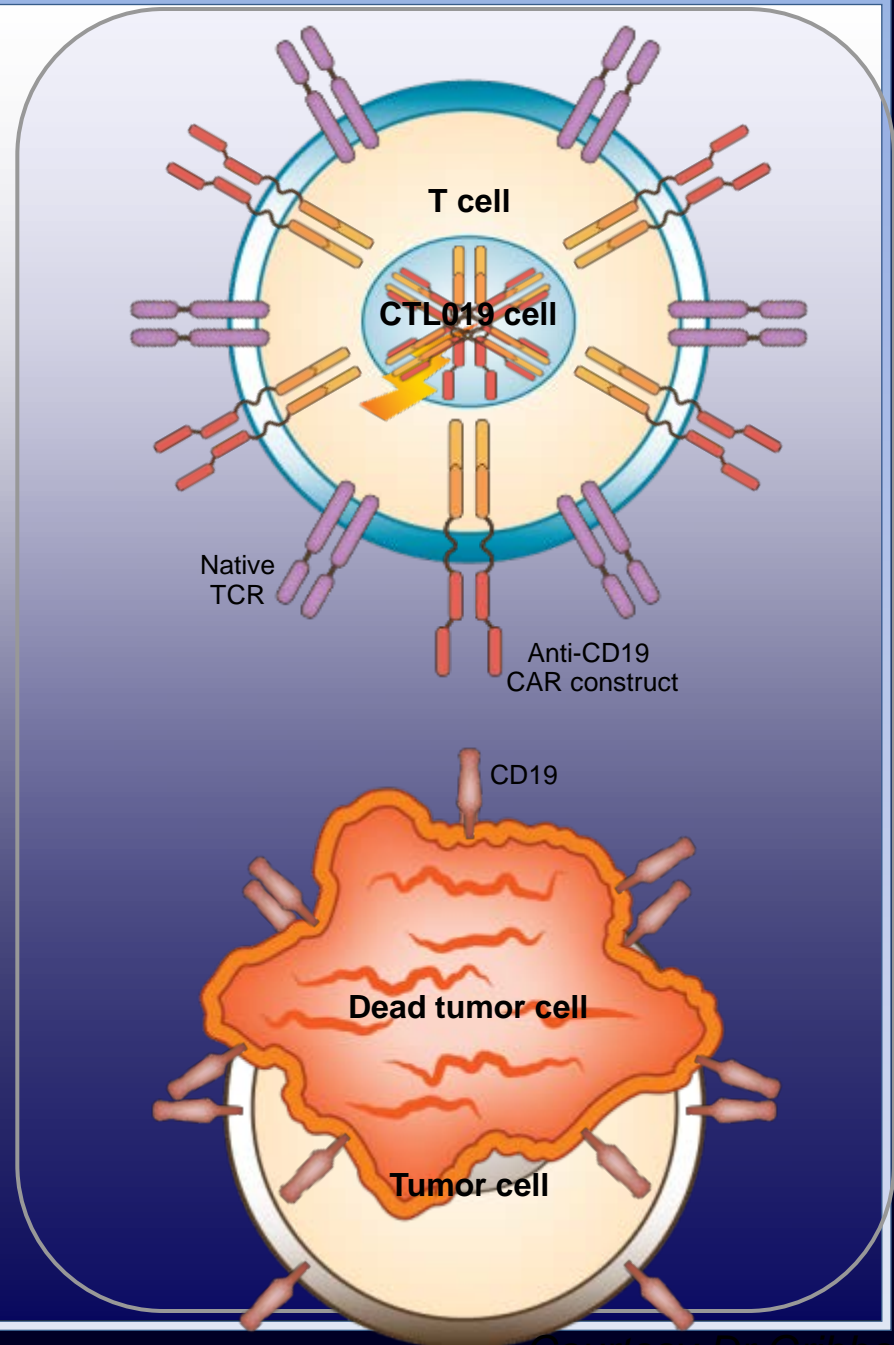


# Bi-specifieke antistof: Blinatumomab: een antistof die de T cel met de tumorcel in contact brengt

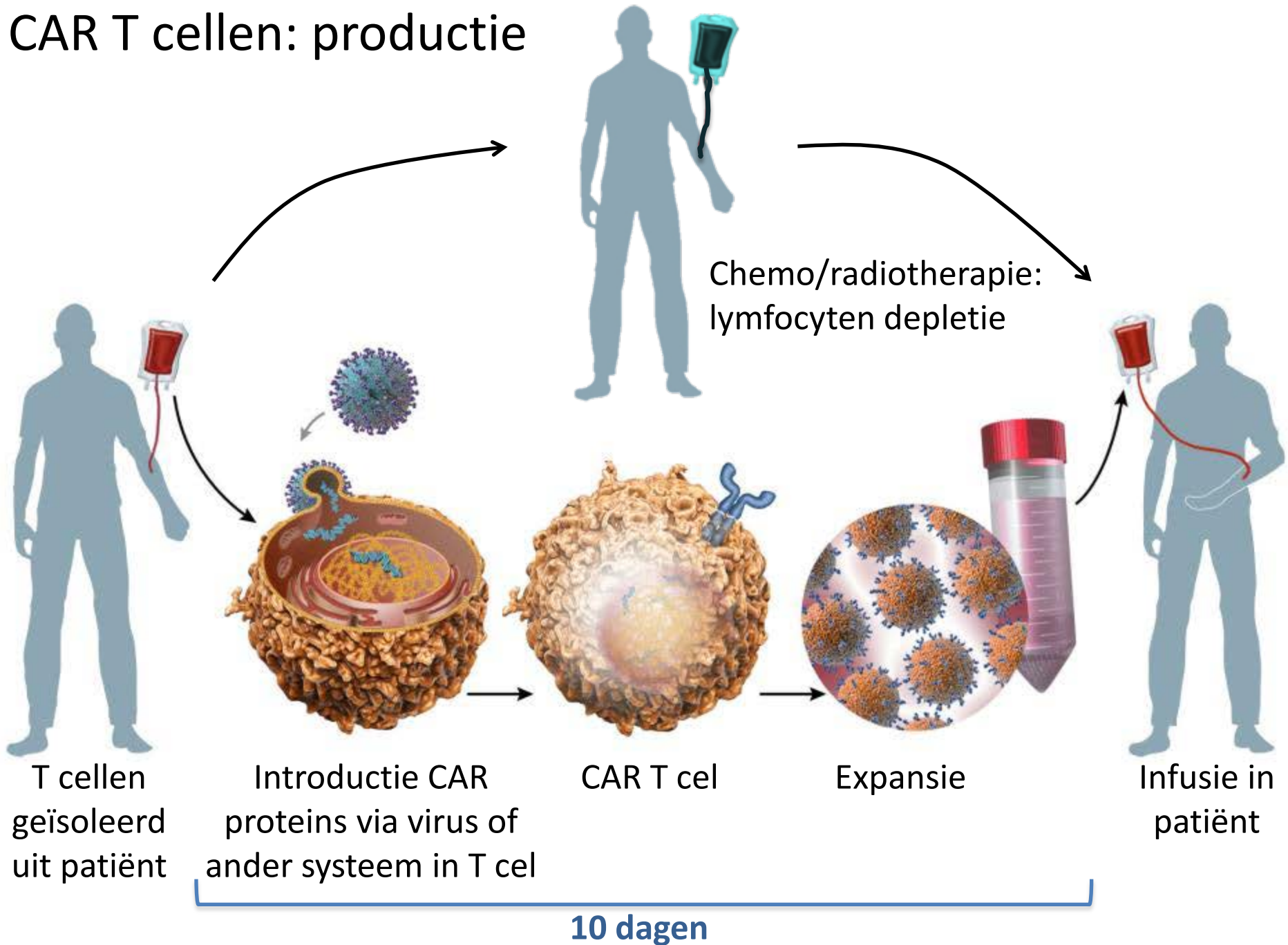


# Chimeric Antigen Receptor T cellen (CAR-T cellen)

- CAR-T cellen combineren een antistof specifiek voor tumorcellen met de eigenschappen van een T cel (chimeer)
- Met behulp van een virus wordt deze chimere receptor in de T cellen gezet



# CAR T cellen: productie

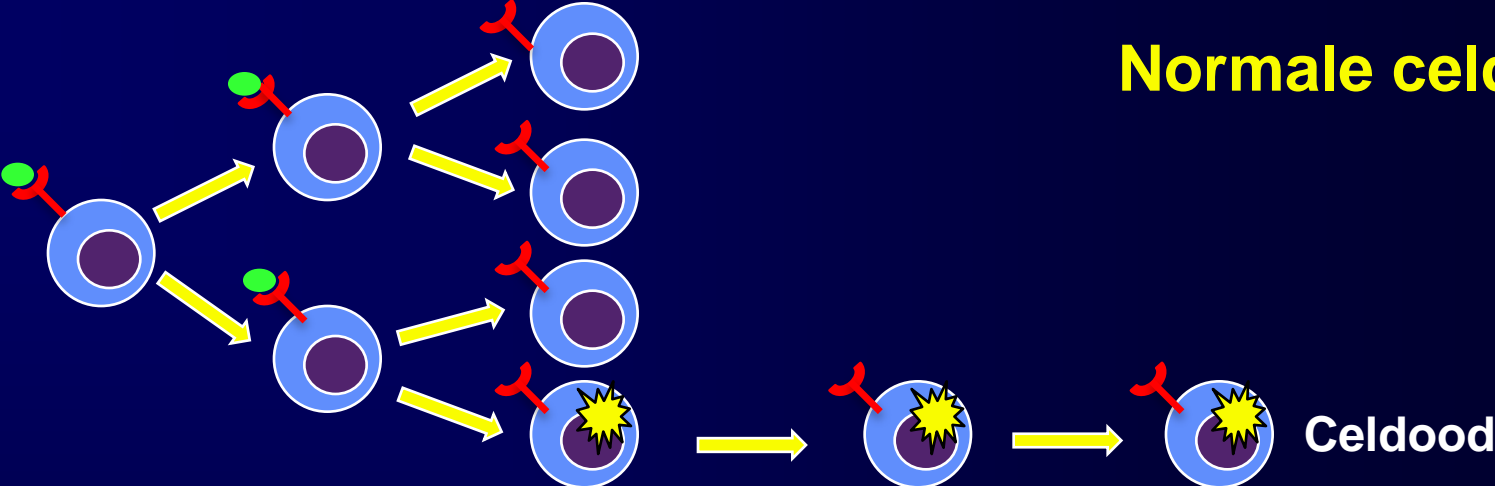


# CAR-T cellen

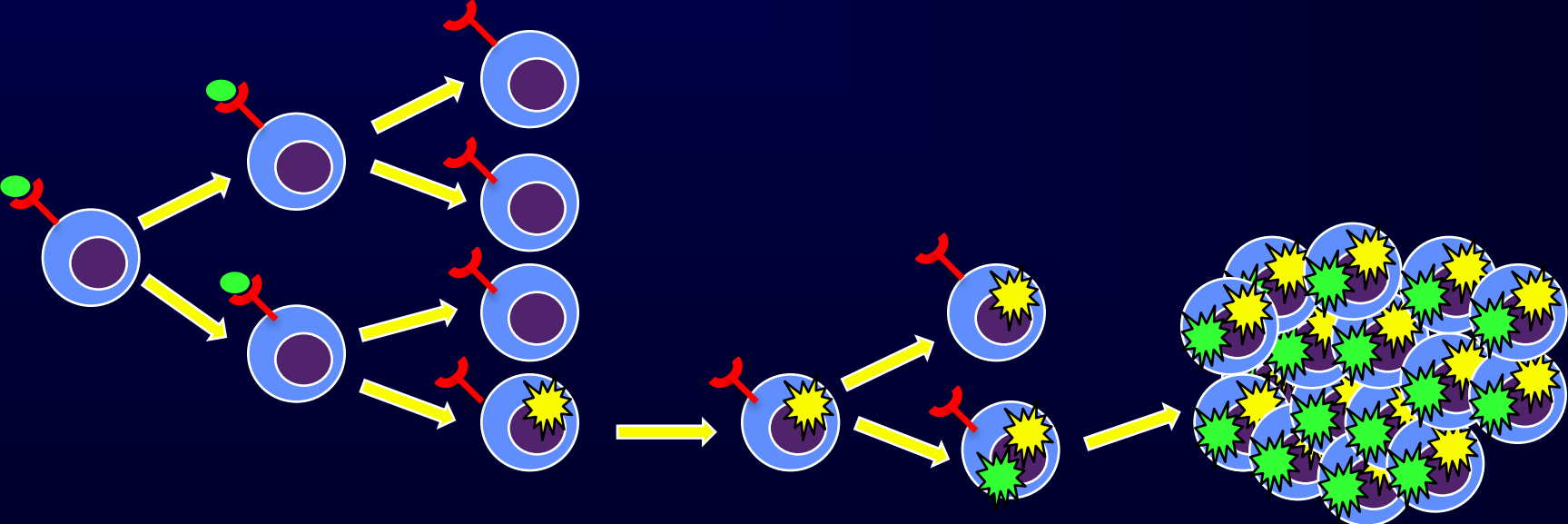
---

- Nog nauwelijks ervaring bij WM patienten
- Toxiciteit:
  - cytokine release storm (IC)
  - Neurologische verschijnselen
  - B cellen verdwijnen
- Effectiviteit verbeteren
- 'aan-uit' knop?
- Toxiciteit beter begrijpen/voorkomen

# Normale celdeling



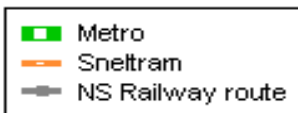
# Tumorgroei





Centraal: NFkB  
activatie →  
proliferatie  
Remming celdood

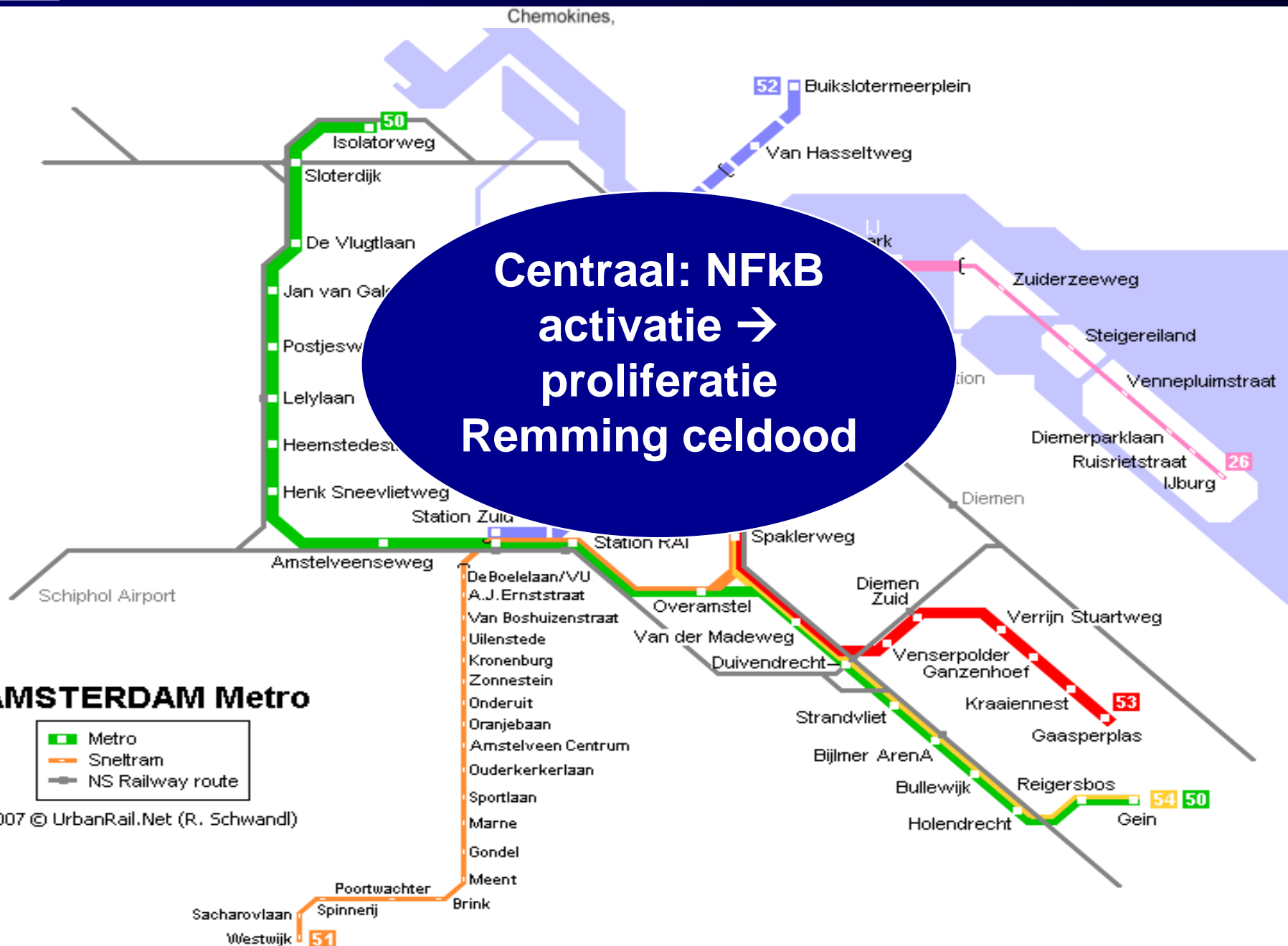
## AMSTERDAM Metro



2007 © UrbanRail.Net (R. Schwandl)

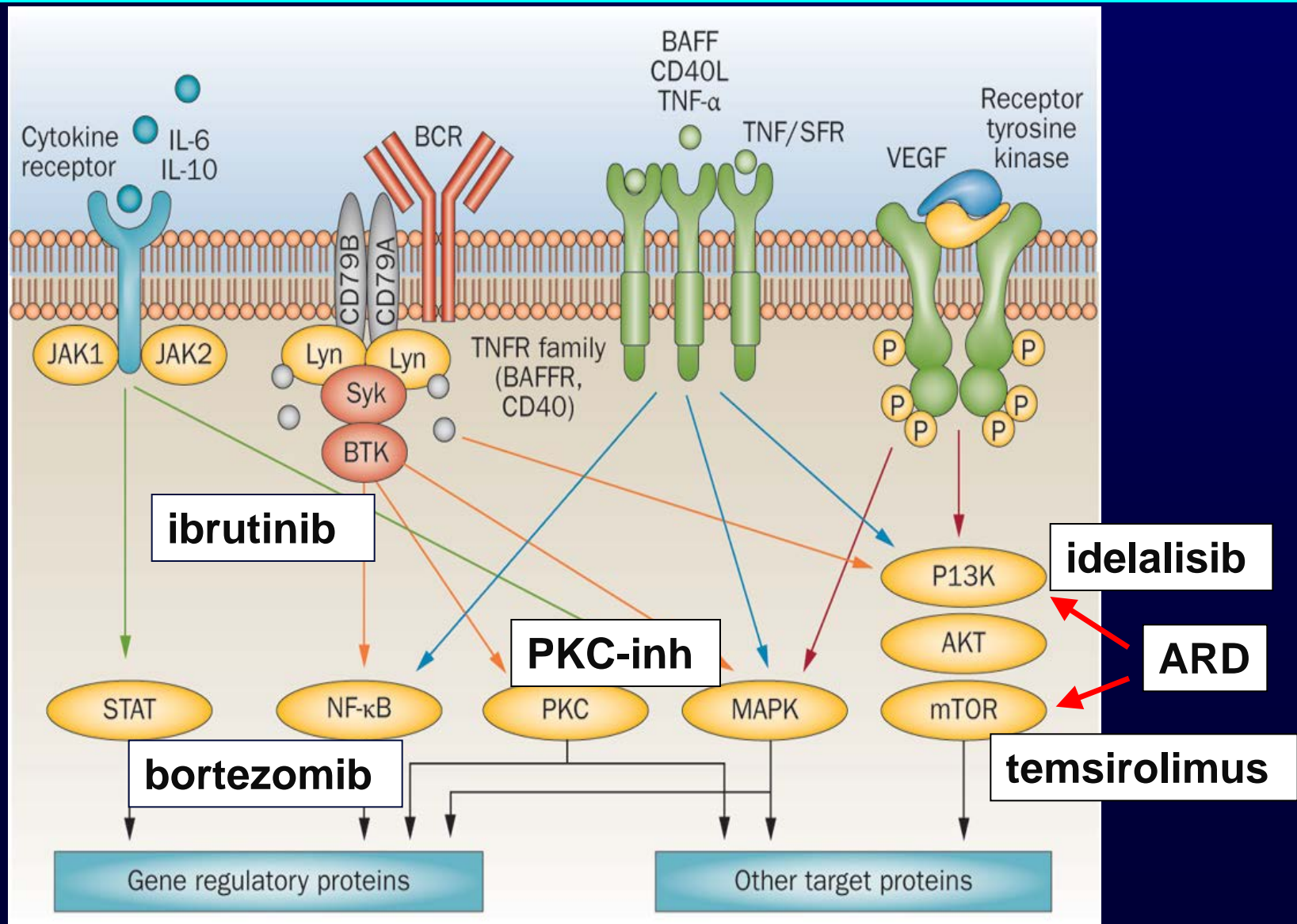
Sacharovlaan  
Westwijk 51  
Spinnerij  
Poortwachter  
Brink

(e.g. FasL, Tnf)



# NHL: Targeted therapy: focus on pathways

Younes Nat Rev Oncol 2012



# HOVON124 studie

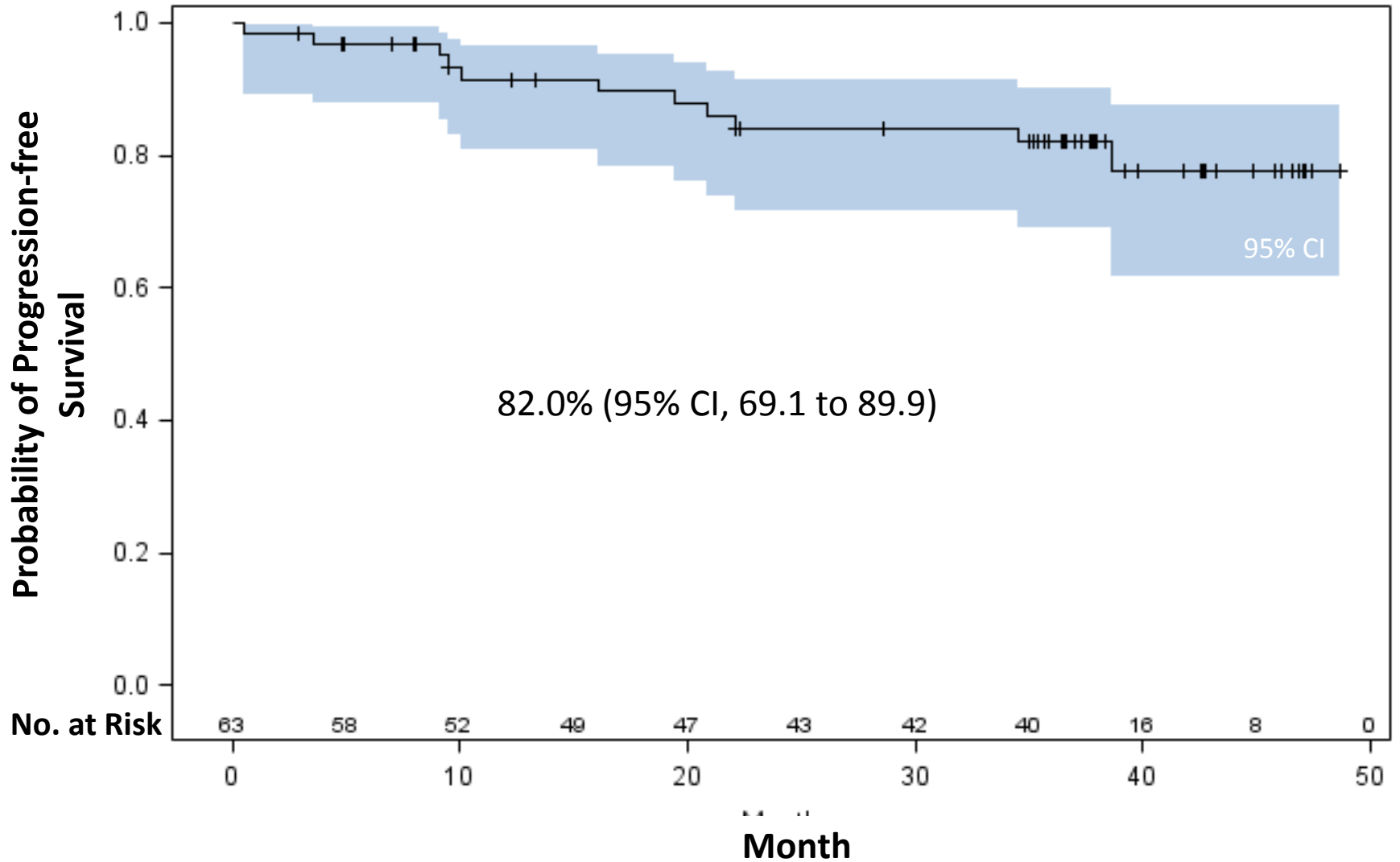
- Eerste HOVON studie MW!
- Voor patiënten met recidief MW
- Nieuwe proteasoomremmer ixazomib in combinatie met rituximab en dexamethason
- Gevolgd door 2 jaar rituximab onderhoud



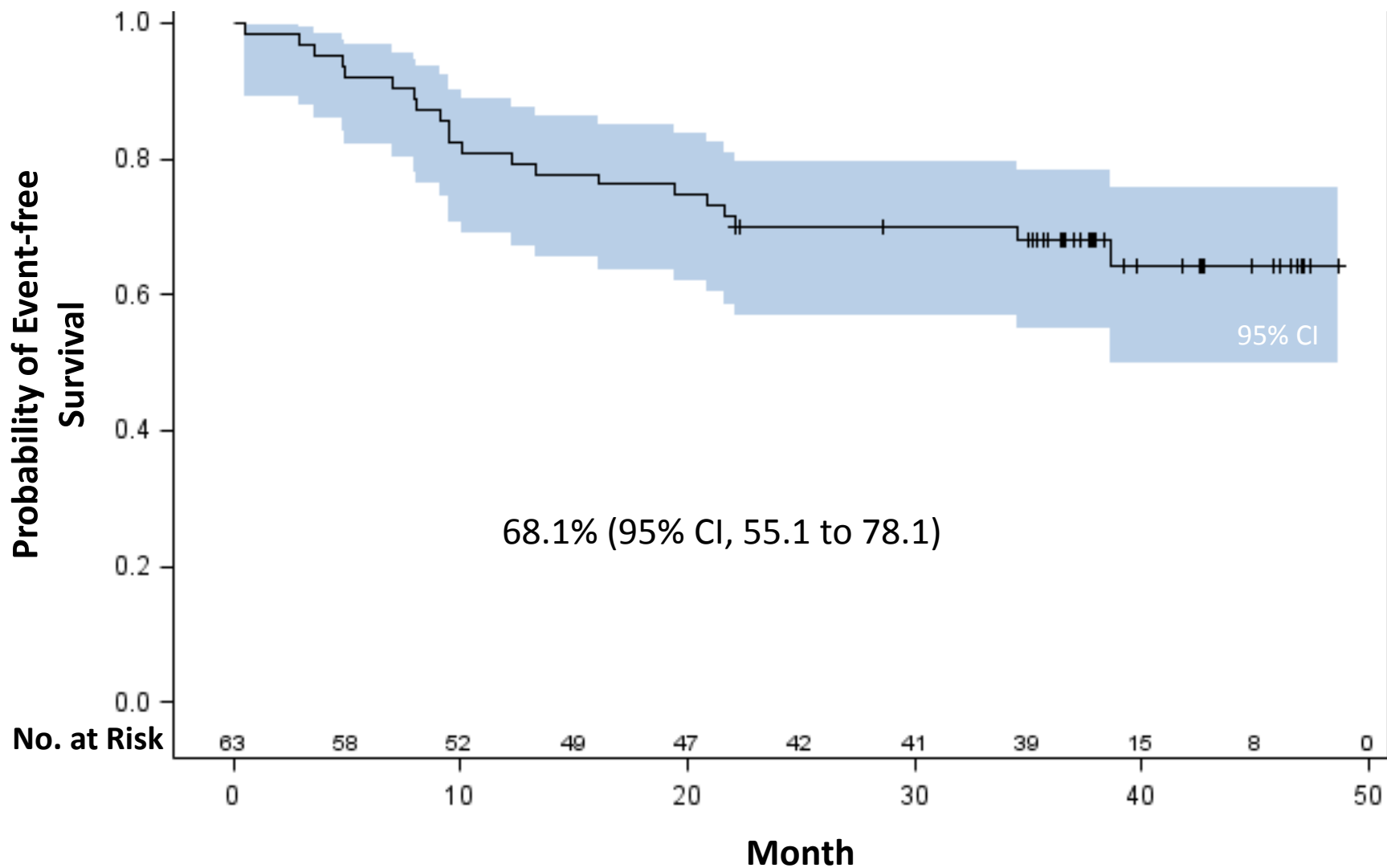
# Ibrutinib

- Fase II studie dr Treon (3 centra USA)
- 63 patiënten
- 420 mg ibrutinib, aanvankelijk gedurende 2 jaar, later tot progressie
- Respons: 91% (geen complete responsen)
- IgM daalde gem. van 32 naar 12 g/l
- Hematocriet steeg van 31 naar 39.7%
- BM infiltratie daalde van 70 naar 40%
  
- LONG TERM FOLLOWUP (dr. Palomba)

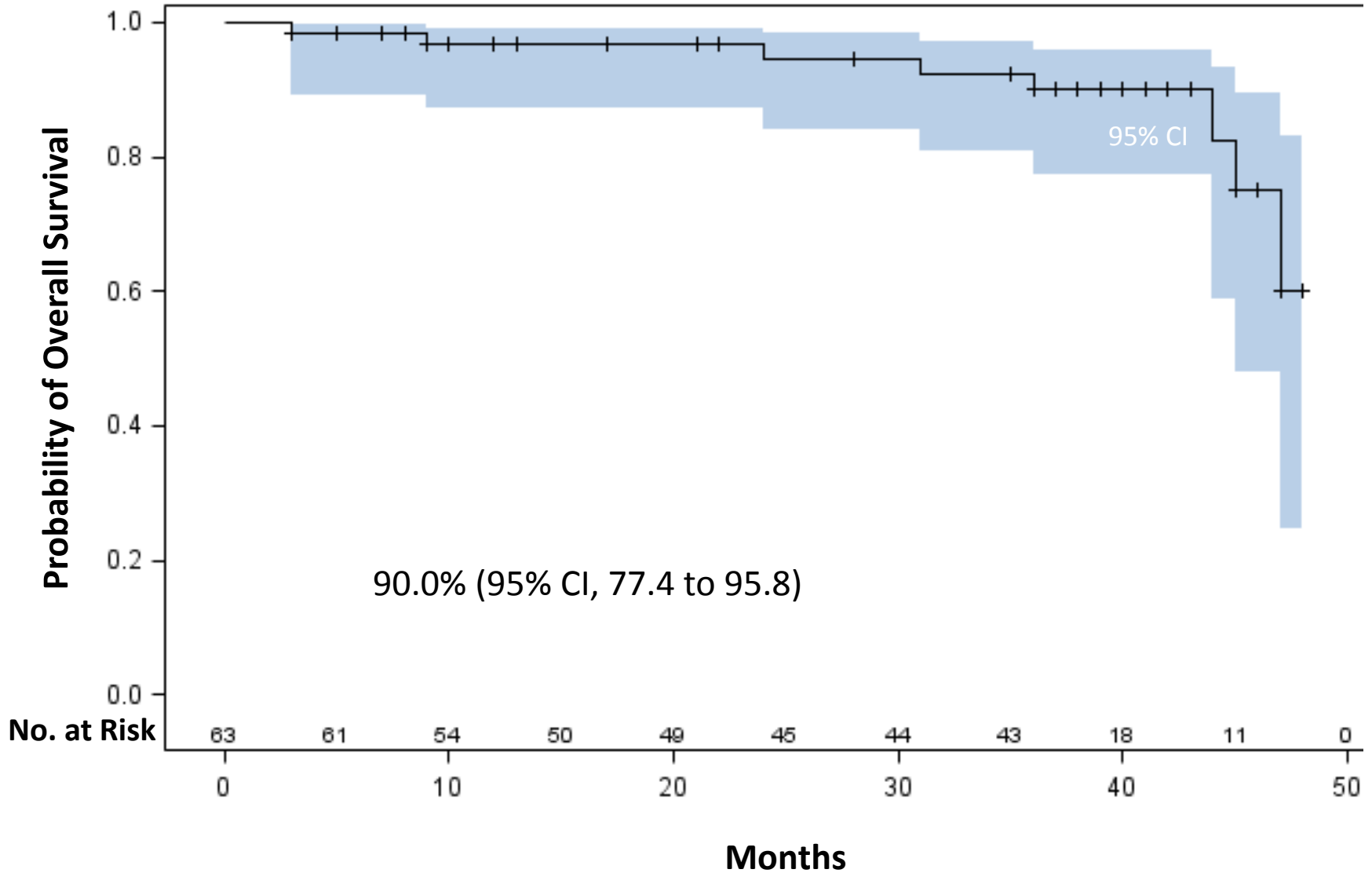
# Progression-free survival



# Event-free survival survival



# Overall survival



## Long-term follow-up (median f/u 37 maanden)

- 25/63 patienten uit de studie, 11 vanwege progressie
- Weinig nieuwe bijwerkingen met langere follow up (vooral weinig hartproblemen of bloedingen)
- 3/6 geteste progressieve patienten mutaties in btk of 'downstream' daarvan

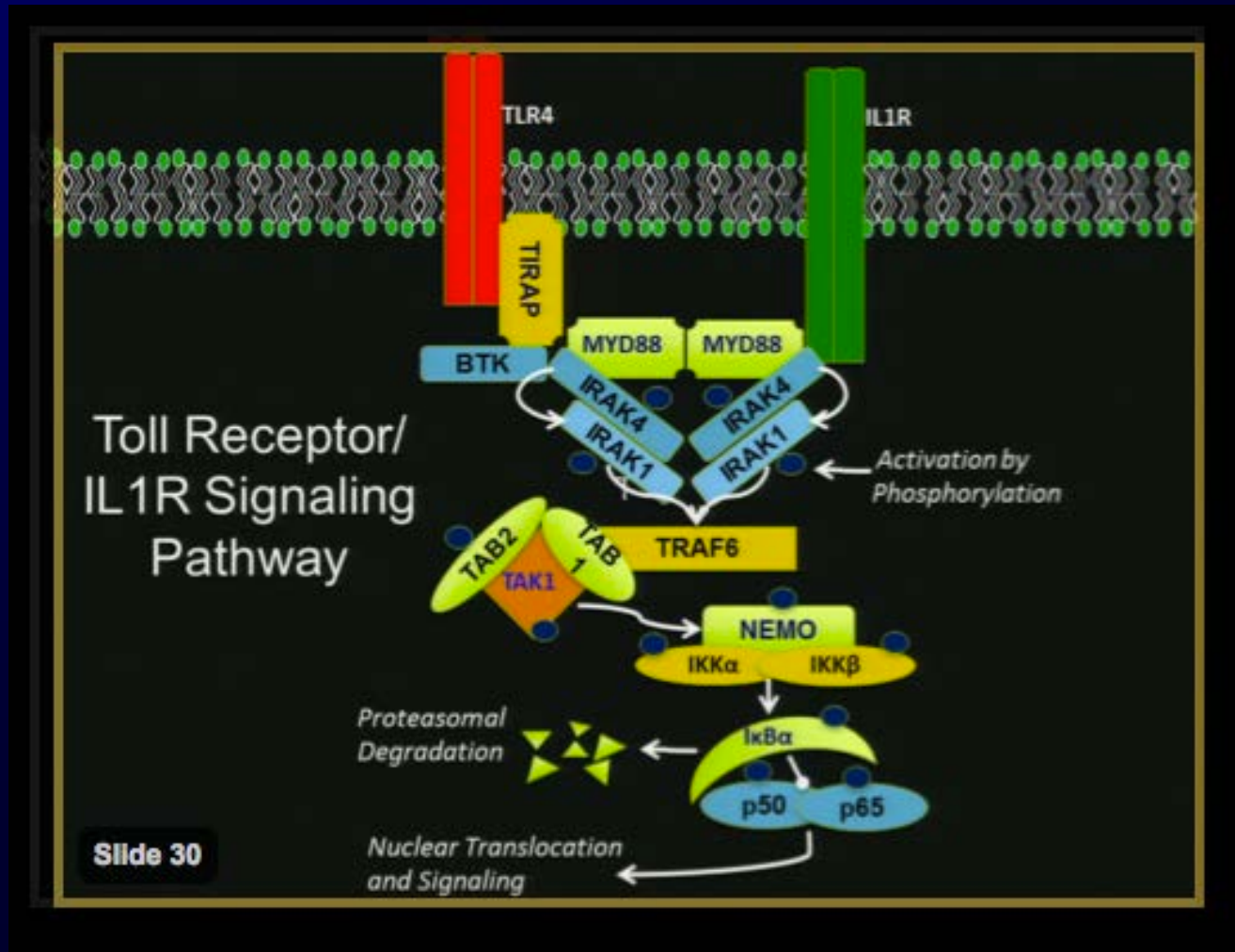


# Nieuwe Btk remmers

---

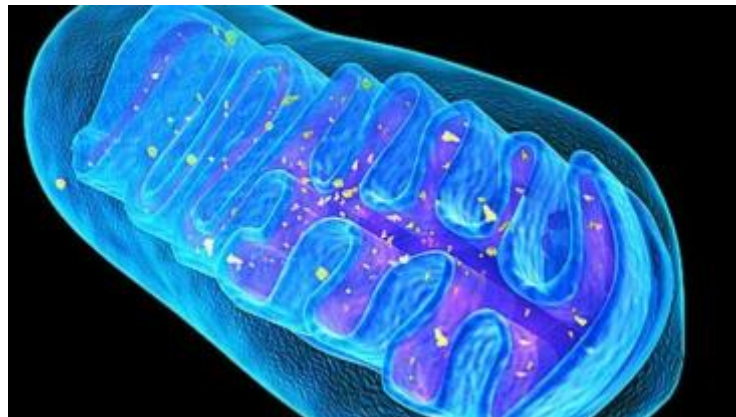
- **Nieuwe btk remmers**
  - Acalabrutinib
  - BGB-3111
  - ONO
- **Vergelijkbare resultaten; iets ander bijwerkingenprofiel; in het algemeen goed verdragen**
- **Combinaties met andere middelen**

# MYD88 signaling: BTK, IRAK remmers, HCK

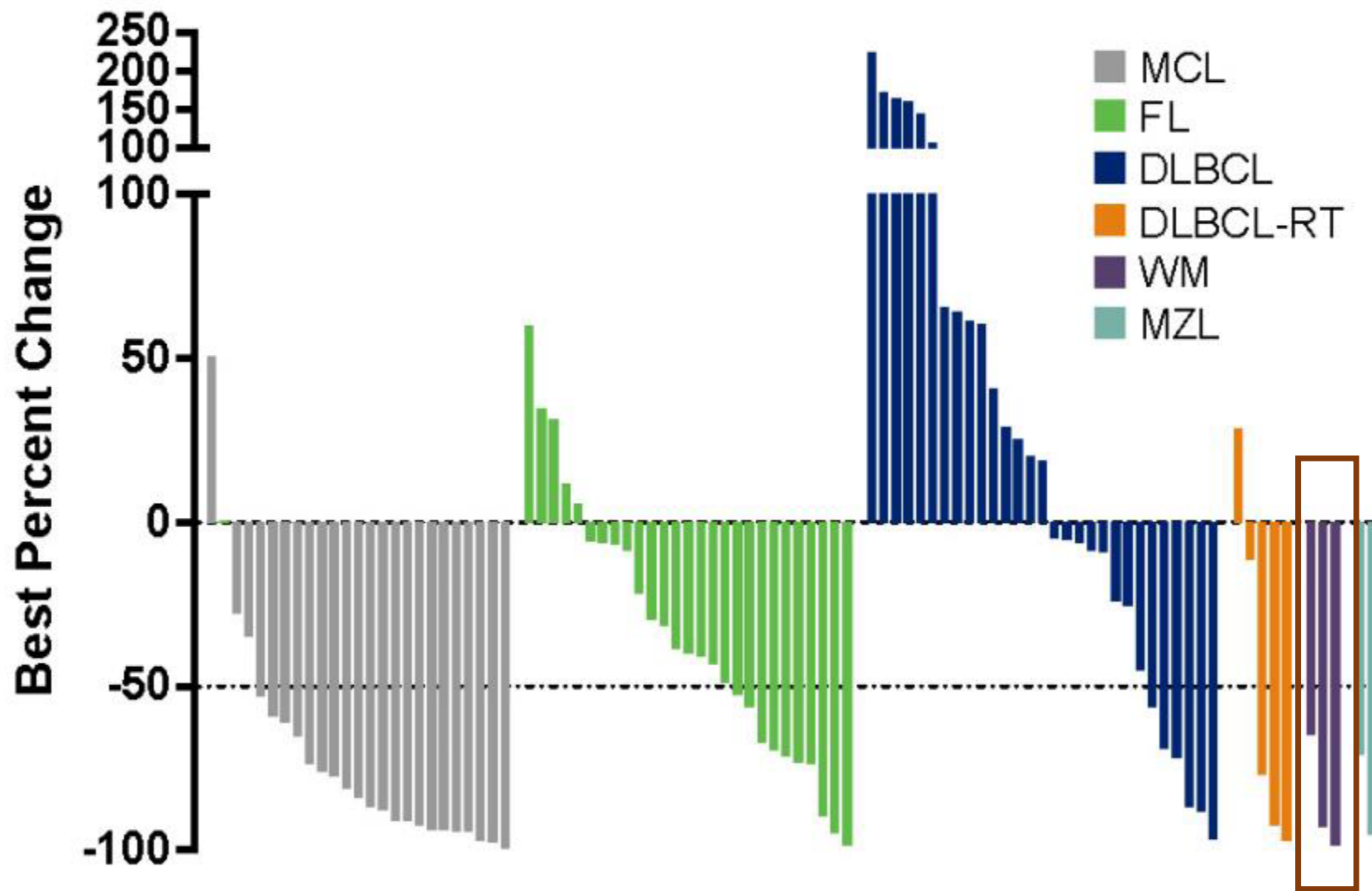




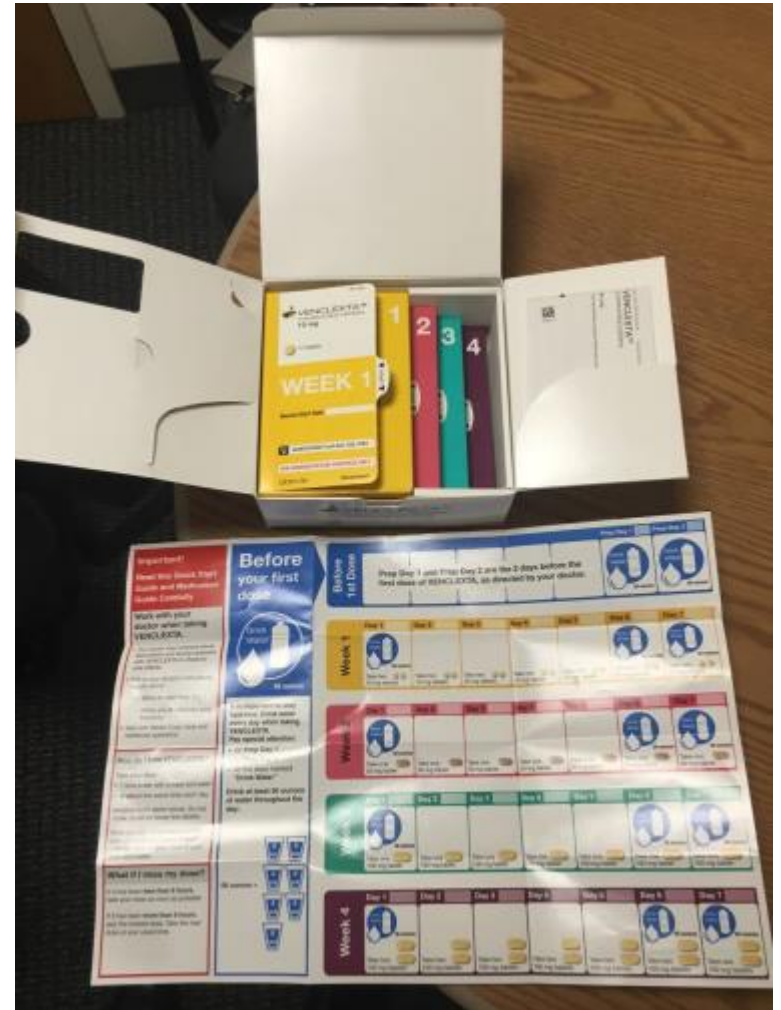
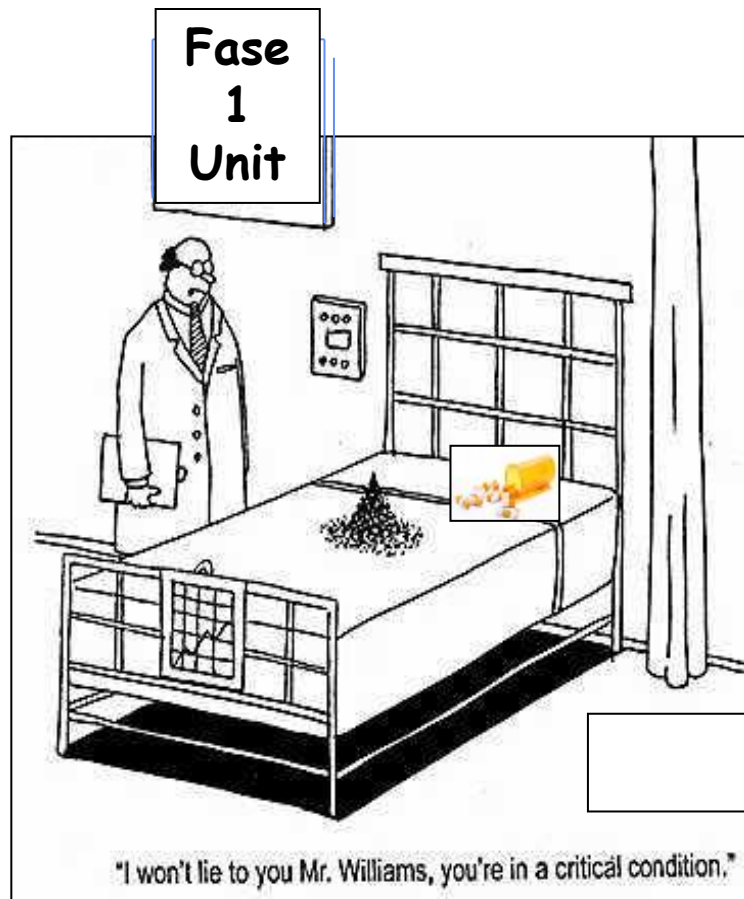
# Waarom Bcl-2remmers in WM?



# Beste afname vanaf baseline op CT (klier grootte)



# Is venetoclax veilig en effectief in patiënten met NHL?



# Fase I/II Studie Venetoclax in recidief WM

Screening/Informed Consent/ Registration

venetoclax  
200mg → 800mg  
daily

Progressive Disease or  
Unacceptable Toxicity

Stop venetoclax

Event Monitoring

SD or Response  
Continue

Event Monitoring

# Stamceltransplantatie



**Autoloog:**  
eigen stamcellen

**Allogeen:**  
stamcellen donor

Slechts een kleine  
groep patienten  
komt in  
aanmerking (jong,  
fit, geen respons  
op andere  
behandelingen)

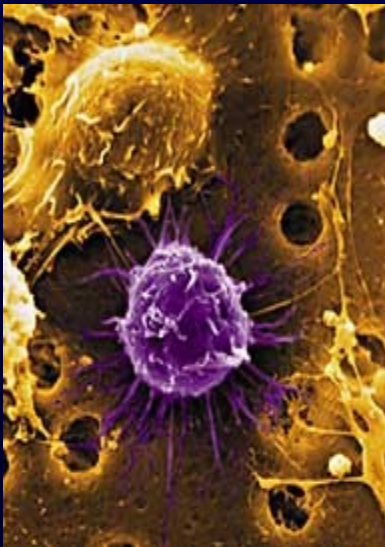
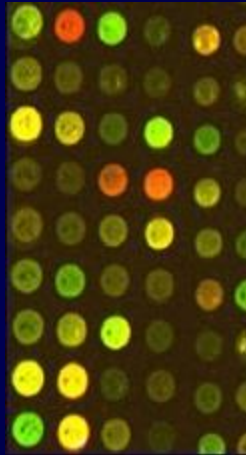
# Conclusies

---

- Veel nieuwe ontwikkelingen
- Meer kennis over ontstaan van de ziekte
- Nieuwe behandelingsmogelijkheden
- Mogelijkheden voor behandeling in studies (ook in Nederland)
- Samenwerking enorm belangrijk:
  - Met andere landen (ECWM)
  - Met patientenverenigingen (Hematon, EWMN, IWWMF)



# Toekomst...



**“Targeted therapy”**

**Behandeling aangepast  
aan patiënt**

