

Ontwikkelingen voor de behandeling van AL amyloïdose

Reinier Raymakers, internist-hematoloog

Patientendag 17 feb 2018



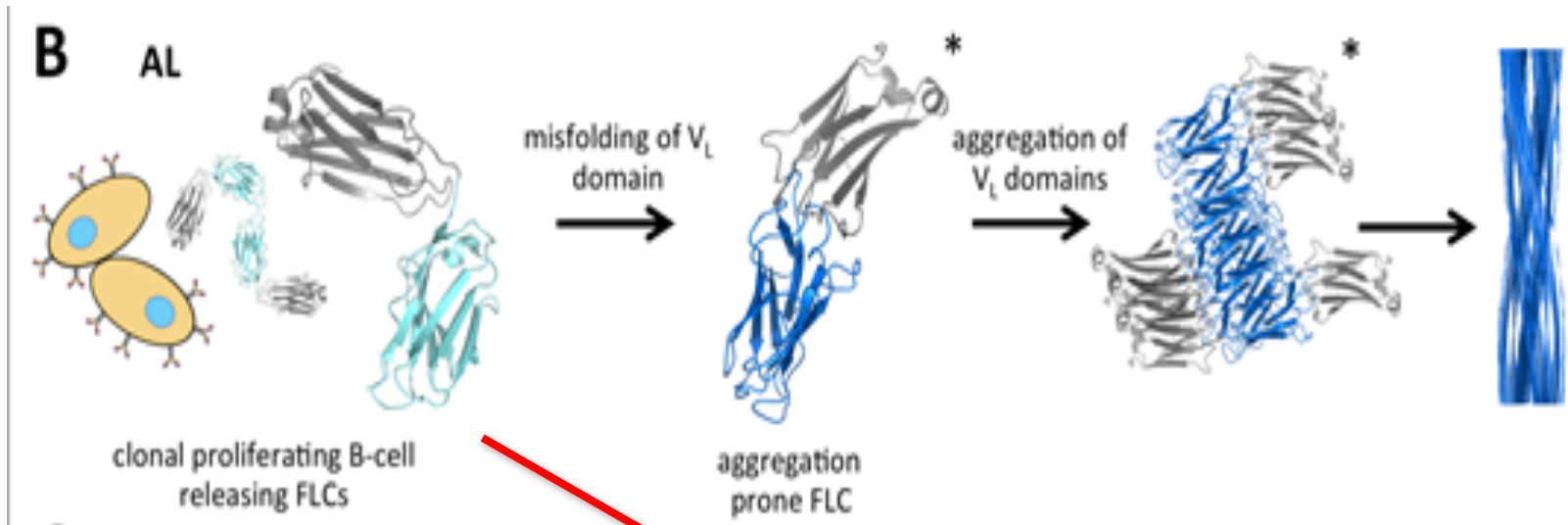
Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Plasmacellen in Multipel Myeloom, MGUS en AL amyloidose

- (voorloper) kwaadaardige plasmacellen in beenmerg
 - $< 10\%$ plasmacellen = MGUS (monoclonal gammopathie van onbekende betekenis)
 - $> 10\%$ plasmacellen = multipel myeloom
 - Levensverwachting verschillend
- Bij AL amyloïdose vaak $< 10\%$ plasmacellen in beenmerg echter NIET van onbekende betekenis!
- AL amyloïdose is een zeer ernstige en bedreigende ziekte

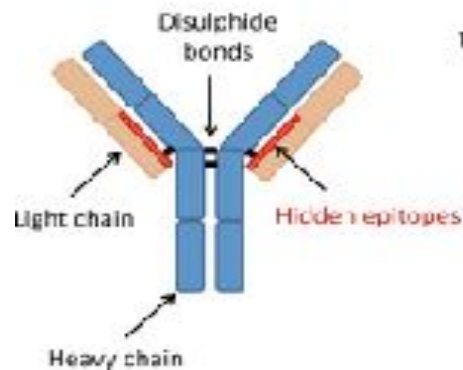


AL (en AH) amyloïdose

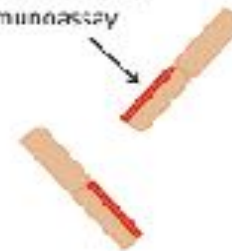


Immunoglobulin

Free light chains



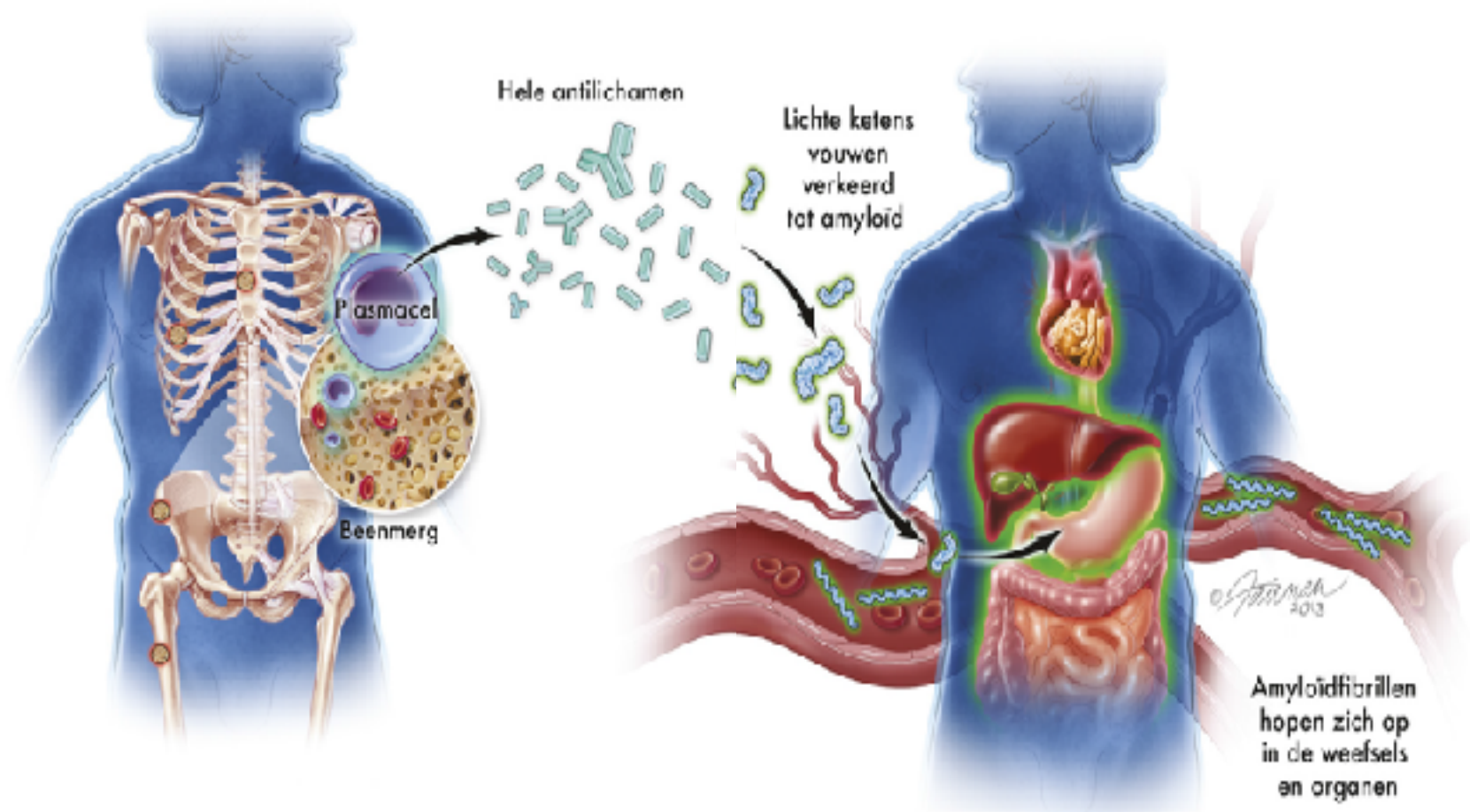
Target of serum FLC immunoassay



Kappa of Lambda
vrij lichte ketens

M proteïne:
Vrije lichte ketens en/of
Compleet M proteïne





Beenmerg ; beenmergpunctie voor plasmacellen ; %

Bloed; meting M proteïne / lichte ketens: gram/L of mg/L

Orgaan; biopt voor amyloid; wel / niet aanwezig, typering indien mgl



AL amyloidose is meestal systemisch



Systemisch: amyloid neerslagen in 2 of meer organen aanwezig

- Hart : hartspier dikker, elektrische geleiding slechter
- Nier : verlies van bloedeiwitten in de urine,
nieren werken slechter
- Zenuwstelsel : tintelingen voeten/handen, lage bloeddruk
- Lever : vergroot, werkt slechter
- Darmen : diarree, niet goed zakken van eten, afvallen
- Long : lokaal of diffuus verspreid, longbladen
- “zacht weefsel” : tong, vaten, spieren, lymfeklieren

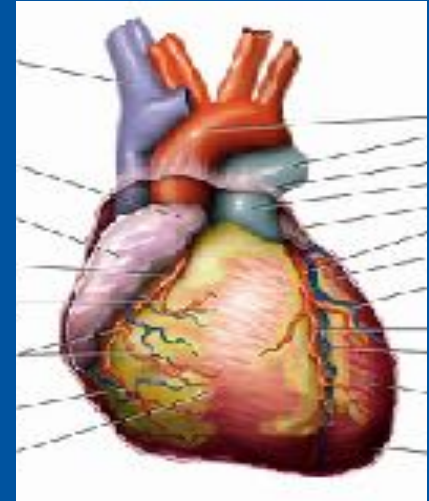
Hartklachten



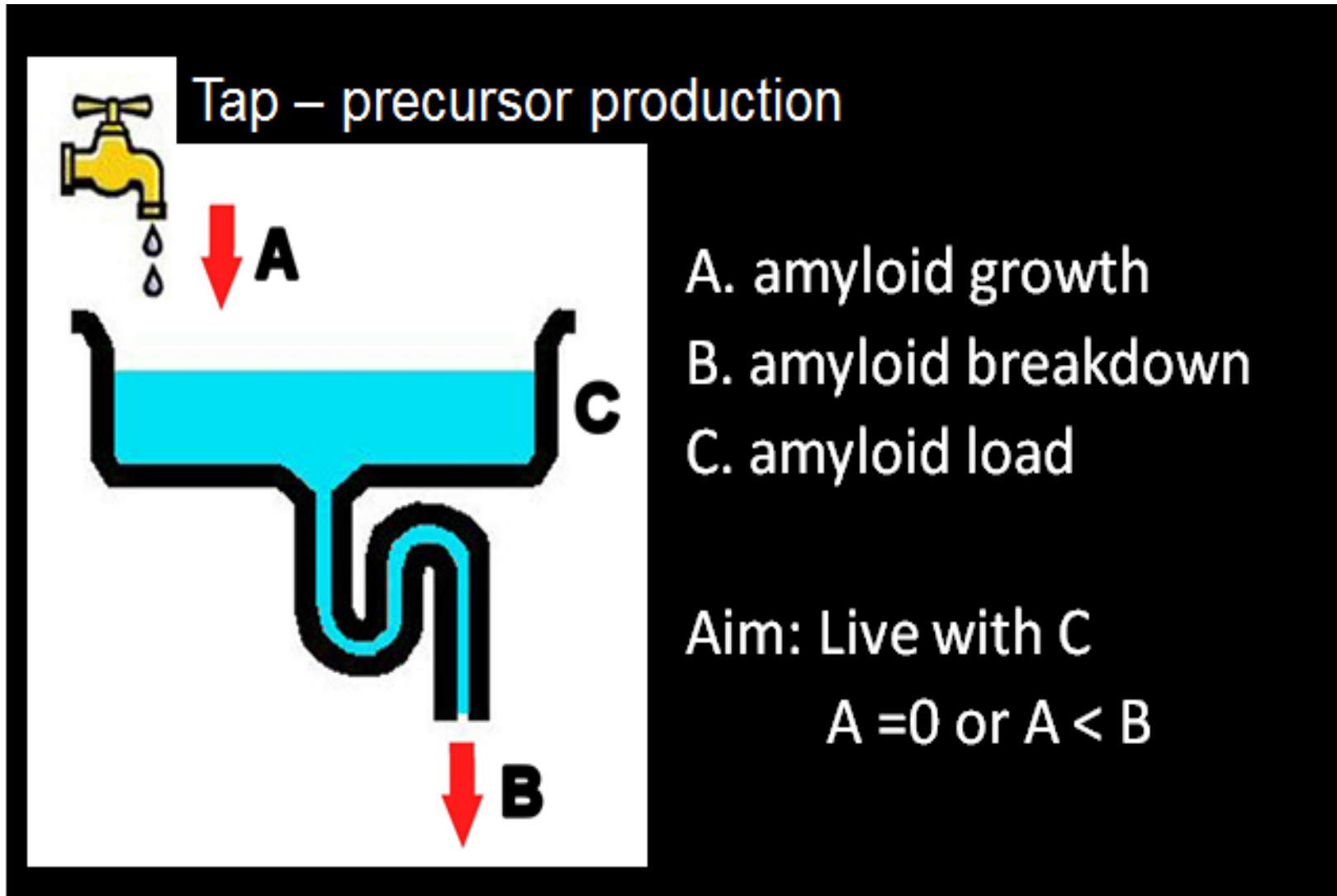
Hart wordt dikker en stijver: kan wel goed uitpompen maar niet goed ontspannen en weer vullen met bloed

Klachten: sneller kortademig bij inspanning, vocht vasthouden, ritmestoornis, lage bloeddruk

Ondersteuning: plastabletten, zout beperken

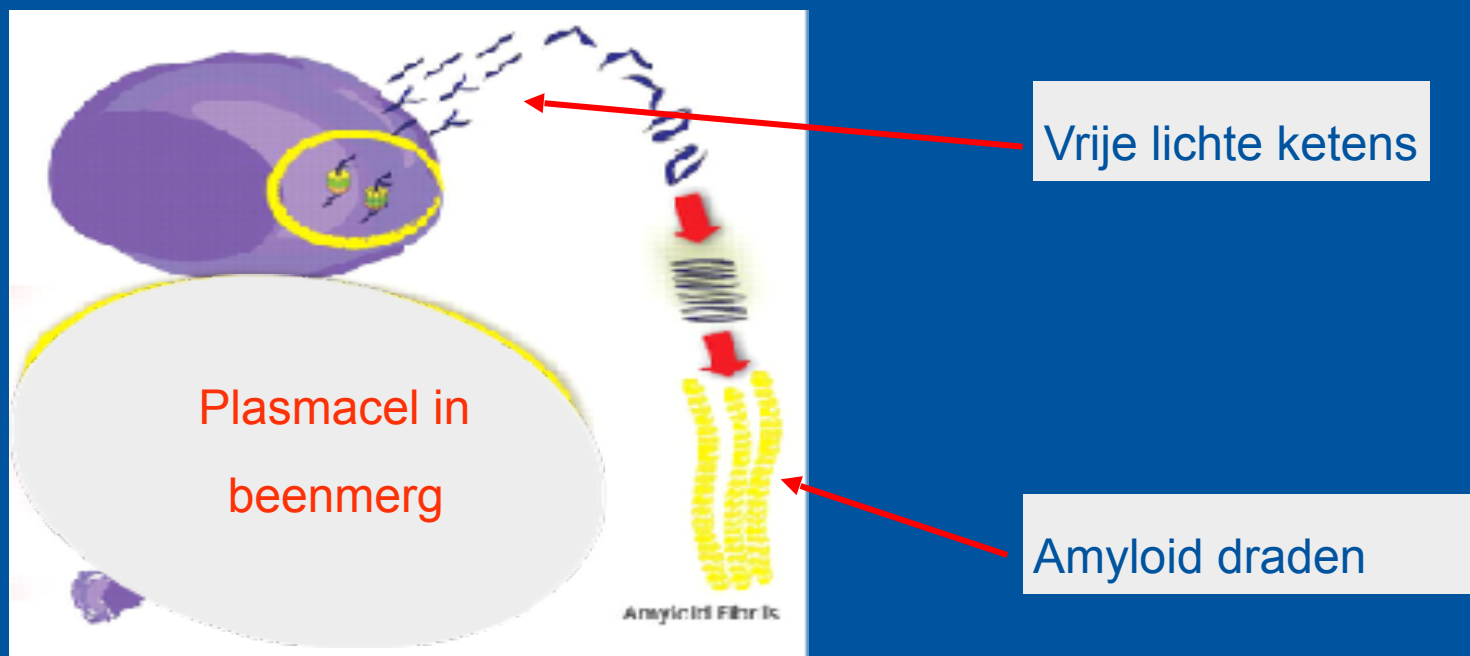


Doel van therapie



Behandeling; algemeen

- STOP toevoer van eiwitten die amyloid ketens vormen
- Bij AL amyloidose zijn dat de vrije lichte ketens die uit de plasmacellen van het beenmerg komen



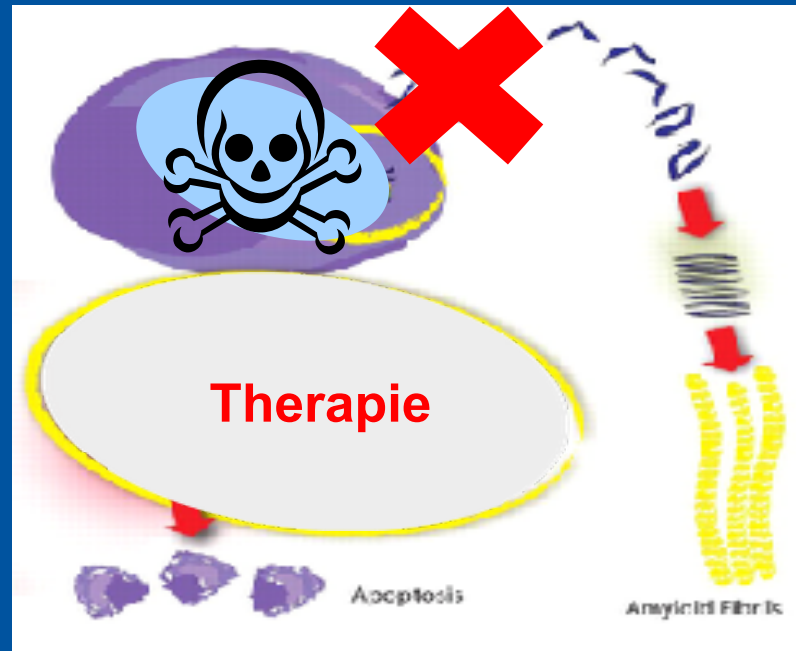
Behandeling



De plasmacellen kunnen worden gedood met (chemo)therapie:

Geen precursor eiwit = geen verdere aanmaak van amyloid

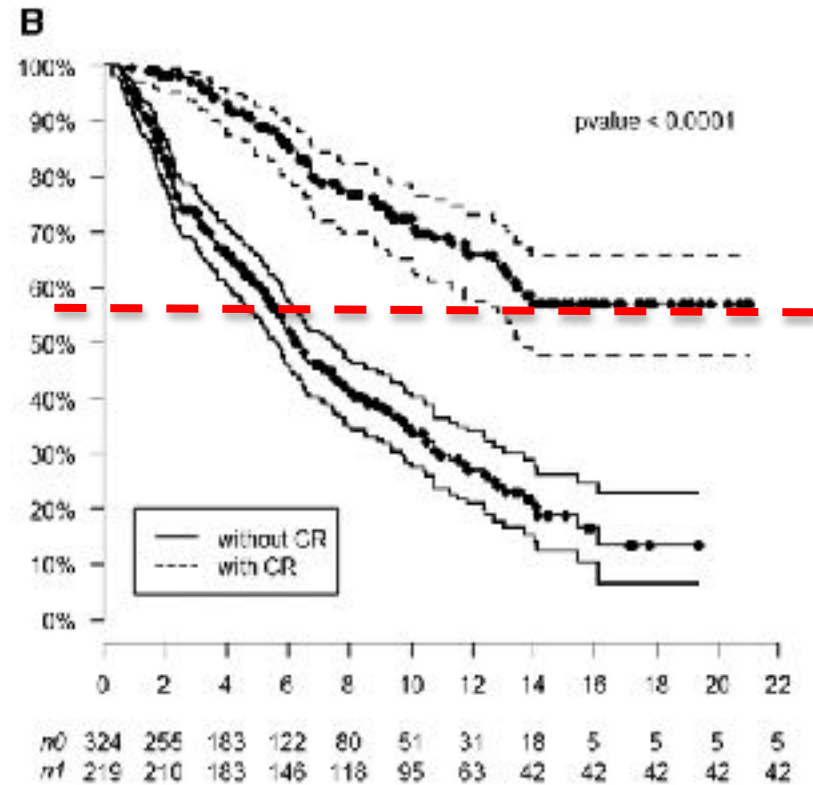
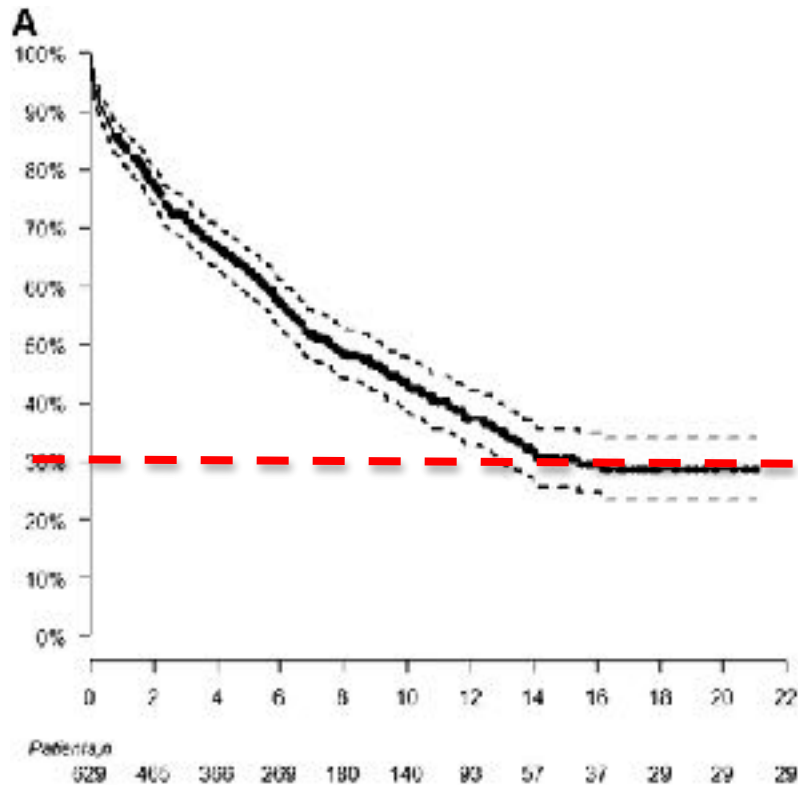
Verbetering van de organen kan pas later (maanden-jaren) optreden in 30-50% van de patienten; lichaam ruimt amyloid zelf op



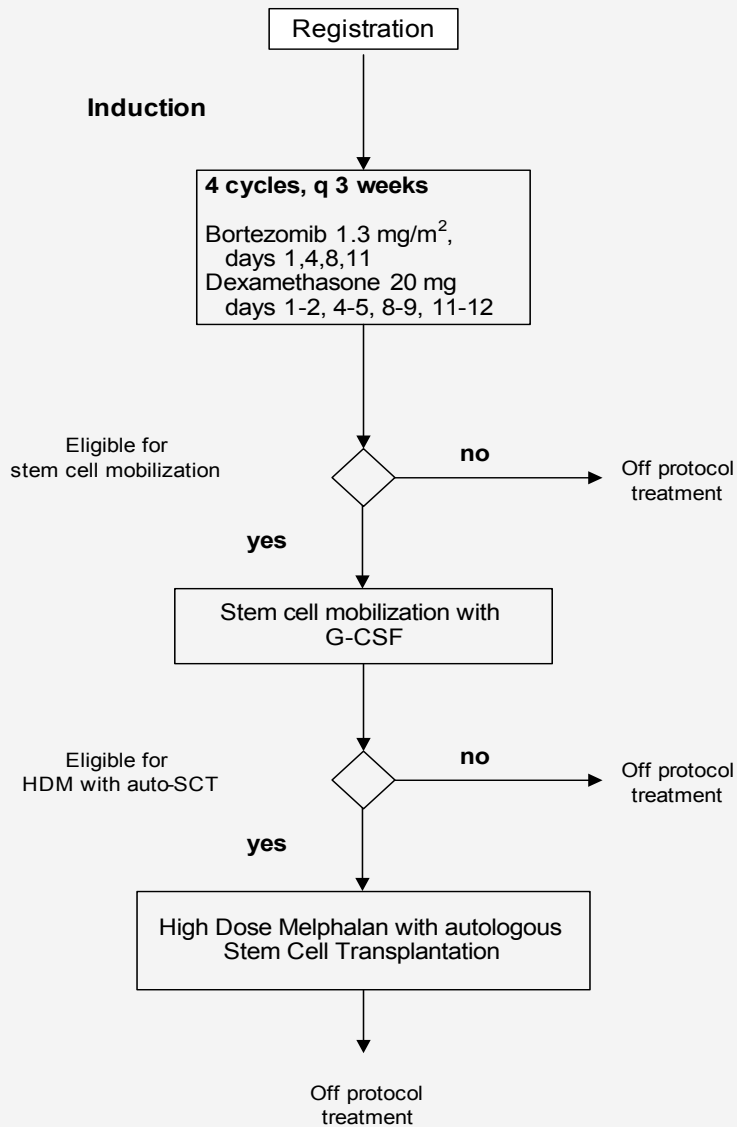
- Therapie is altijd zwaar
- Geeft moeheid, maag-darm klachten, infecties, verergering van bestaande klachten zoals perifere neuropathie
- Jongere en fitte patienten ($\approx 20\%$) ;
 - *Stamceltransplantatie*
- Type therapie dat vaak gebruikt wordt: “Proteasoom remmers”
 - *Bortezomib / Velcade*
 - *Ixazomib*



Autologe SCT lange termijn (20 jaar): Overleving



Newly diagnosed AL Amyloidosis, age 18-70 years inclusive



FASE 2 studie

50 pt in 4 jaar

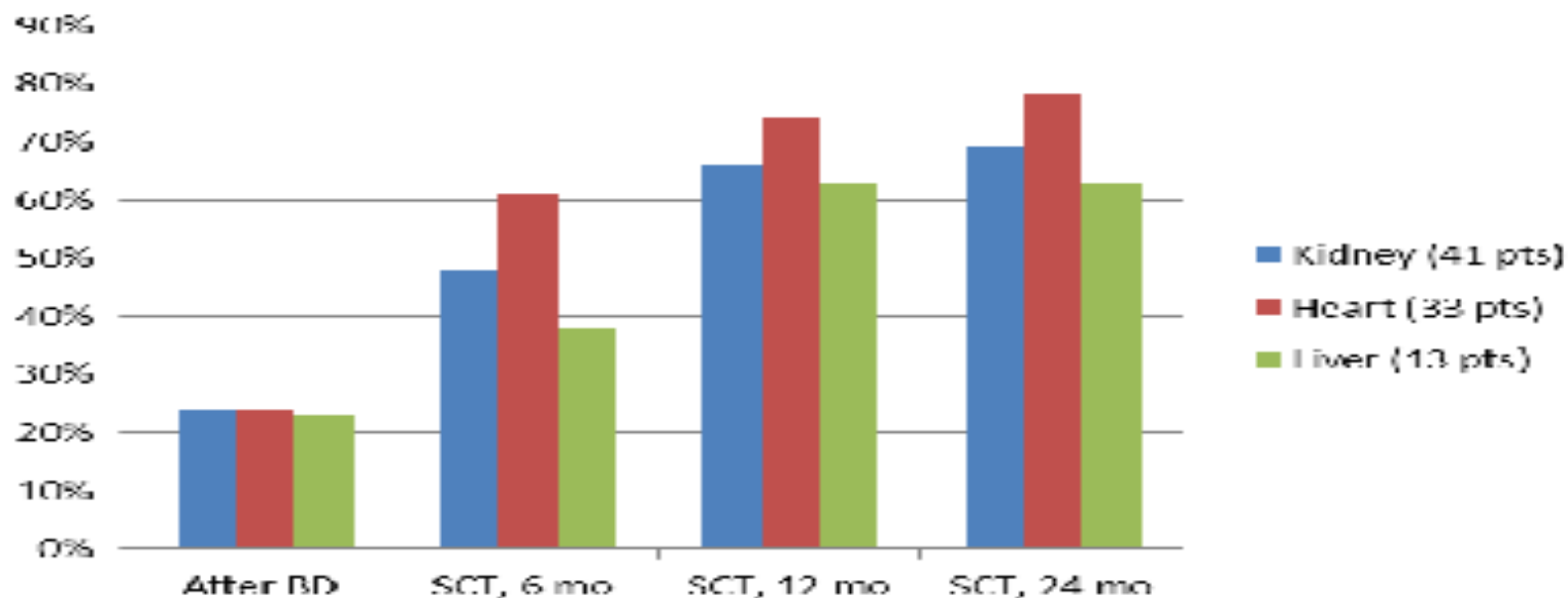
*Is Bortezomib sc gevolgd door
stamceltransplantatie betere
therapie?*

Primaire eindpunt:

- verdwijnen plasmacellen =
complete remissie
- orgaan verbetering
- veiligheid

HOVON 104, resultaten

Response rate (%)	After BD	SCT, 6 mo	SCT, 12 mo
		35 pts	34 pts
ORR	80%	86%	89%
CR	20%	46%	56%
CR intention to treat	-	32%	38%
VGPR	38%	26%	21%



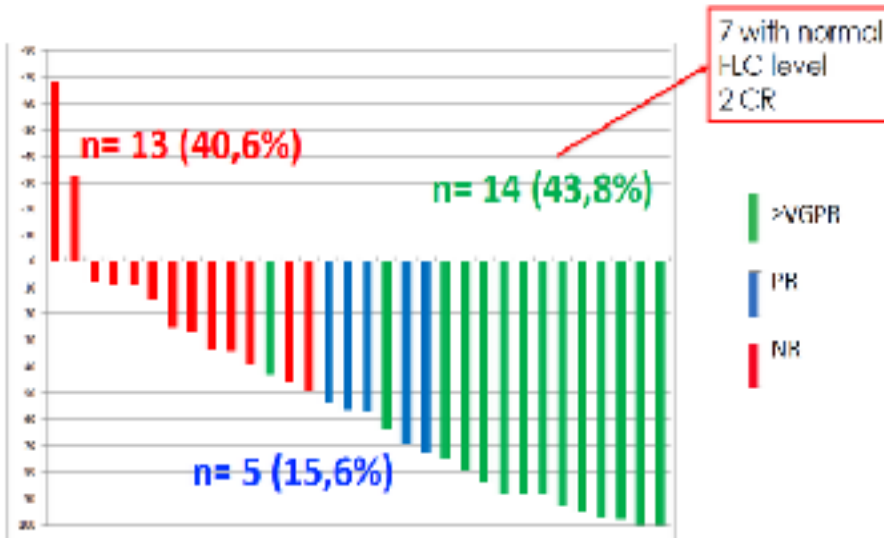
Andere mogelijkheden:

- Chemotherapie
 - Bortezomib sc
 - Melphalan chemotherapie
 - Cyclofosfamide chemotherapie
 - Altijd combinaties met prednison of dexamethason
- Recidief :
 - Herhalen wat eerder werkte
 - Switchen van type medicijn
 - Lenalidomide of Pomalidomide
 - Daratumumab ; anti CD38 monoklonale antistof
- Alle middelen zijn bekend van en veel gebruikt bij Multipel Myeloom behandeling



Nieuwe anti plasmacel behandeling: daratumumab / anti CD38

Hematological responses at 6 months or at last evaluation in 32 evaluable patients who completed at least 1 cycle (4 injections)



Overall response rate: 59.4%

6 mnd: 2 CR, 12 VGPR, 5 PR

Start 2018;
CyBorD +/- daratumumab sc in AL amyloidose, niet in aanmerking komend voor ASCT, niet eerder behandeld



Vervolg na stoppen behandeling

- Bloedtesten M-proteïne en lichte ketens, bij stijging;
 - > Is er toename van de plasmacellen in het beenmerg
- Door deze stijging kan er toename van amyloid neerslagen in de organen zijn
 - Klachten bij patiënt (herkenbaar van eerder)
 - Afwijkende bloed (NT pro BNP) en urine testen (eiwit)
- **Recidief behandeling niet te laat inzetten**
- Maar evenwicht bestaat; toevoer en afbraak gelijk



Nieuwe behandeling; amyloid zelf afbreken

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc.,
Alienor C. Berges, Pharm.D., Sharon V. Barton, M.Sc.,
Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci.,
Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D.,
Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
and Mark B.

Dezamizumab na
voorbehandeling met
miridesap

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | REPORT

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

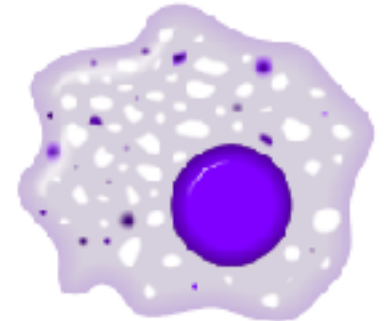
Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis

Duncan B. Richards,¹ Louise M. Cookson,¹ Sharon V. Barton,¹ Lja Liefwaard,¹ Thirusha Lane,²
David F. Hutt,² James M. Ritter,³ Marianna Fontana,² James C. Moon,⁴ Julian D. Gillmore,²
Ashutosh Wechalekar,² Phillip N. Hawkins,² Mark B. Pepys^{2,5*}



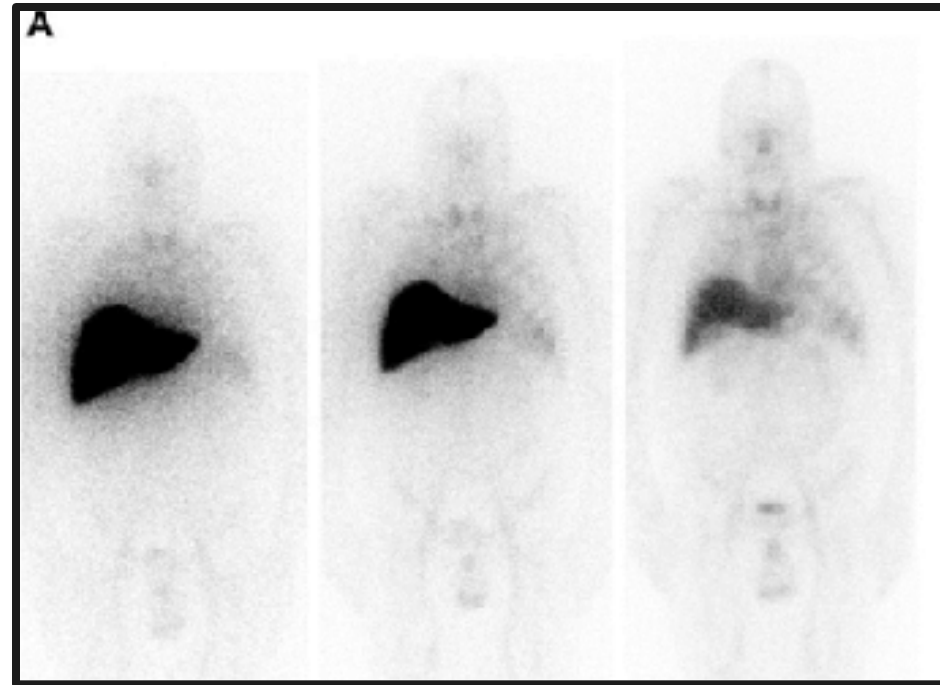
SAP-anti SAP immuuncomplexen

- Serum amyloid P (SAP) is onderdeel van elk amyloid neerslag
- Depletie SAP met 3 dg infuus met CPHPC/Miridesap, 20 mg/hr
- Dag 1 Dezamizumab iv = **anti SAP monoklonale antistof**
+ 11 dg miridisap 3 dd 60 mg sc
pre medicatie 100 mg hydrocortisone, antihistamine
vanaf 200 mg infuusreactie, dosis opgehoogd tot 2000 mg
herhaling min 2 mnd interval, max 3 herhalingen
- Activatie "opruimsysteem" in lichaam; de macrofagen
- **Voor alle vormen van amyloïdose**



Dezamizimab fase I/II trial

- 23 pt, 48 behandelingen
- Infusie reacties: hoofdpijn, flushing, druk op de borst, snelle pols, oedeem gelaat, misselijk, diarree, lage bloeddruk
- < 36 uur in 20/23 pt; urticaria/rash
- Acuut fase response: CRP, SAA en NT pro BNP
- Fase II studie cardiale pt volgt



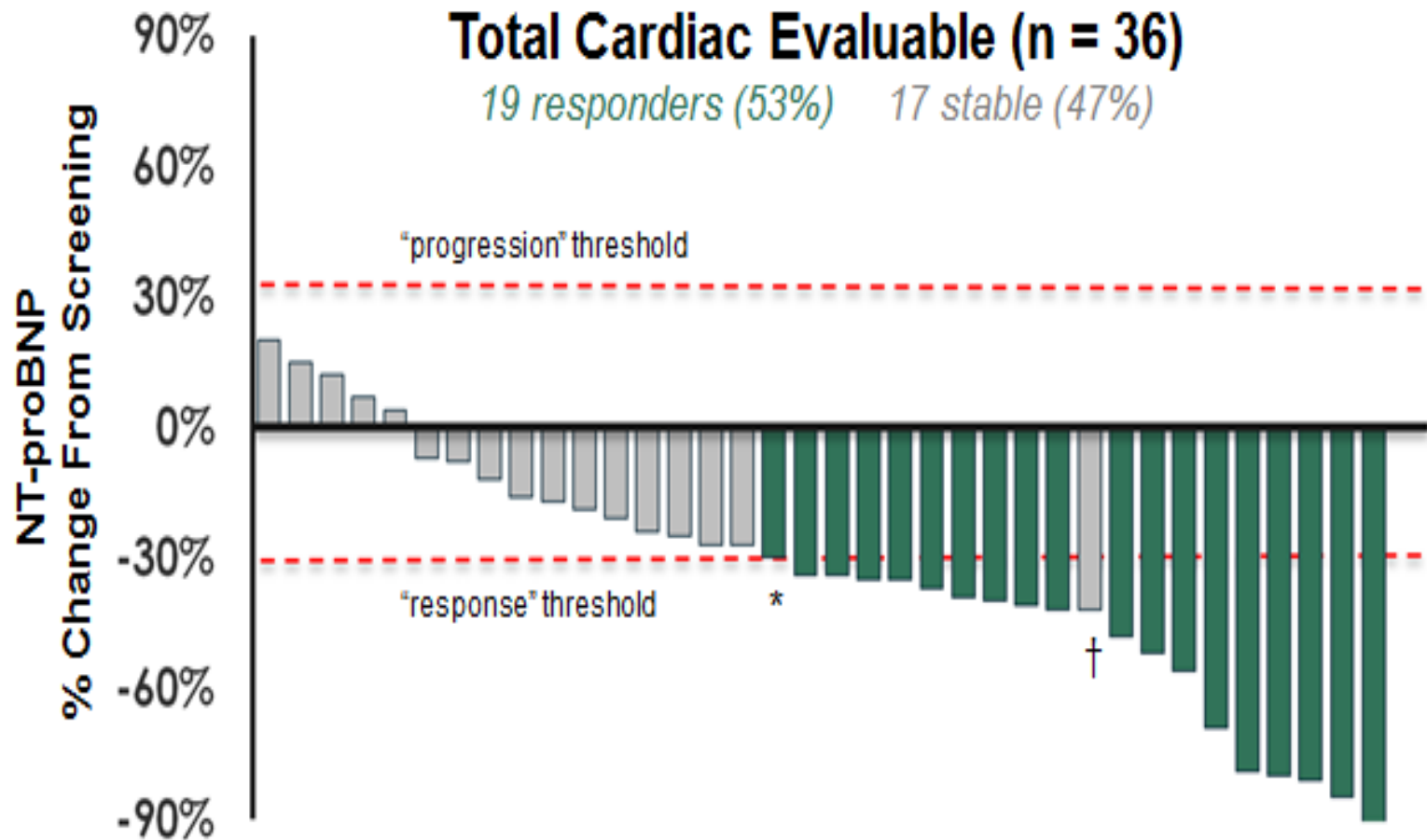
SAP scan toont afname amyloid in de lever door behandeling met dezamizimab

2^{de} Anti amyloid therapie; NEOD001

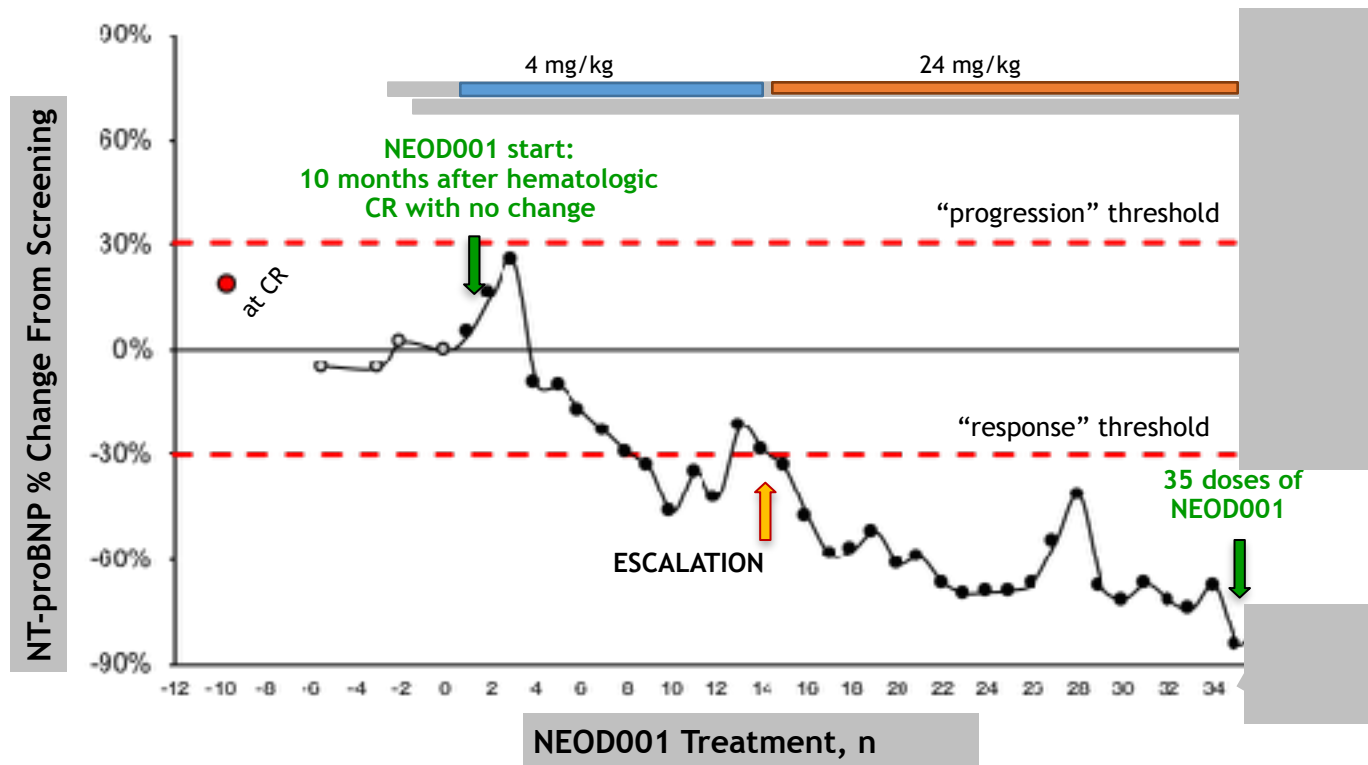
- In muis model aangetoond dat amyloid wordt verminderd door activatie van macrofagen na toevoegen NEOD001
- Werkt alleen voor AL amyloidose
- Studie in patienten:
 - 69 patienten met AL amyloidosis
 - Eerder chemotherapie gehad met PR of beter
 - Aantoonbare orgaan schade (bijv NT pro BNP verhoogd)
- Methode
 - Een infuus per 28 dg
- Infuus was veilig en werd goed verdragen (minimale infuusreacties)



Orgaan respons; hart

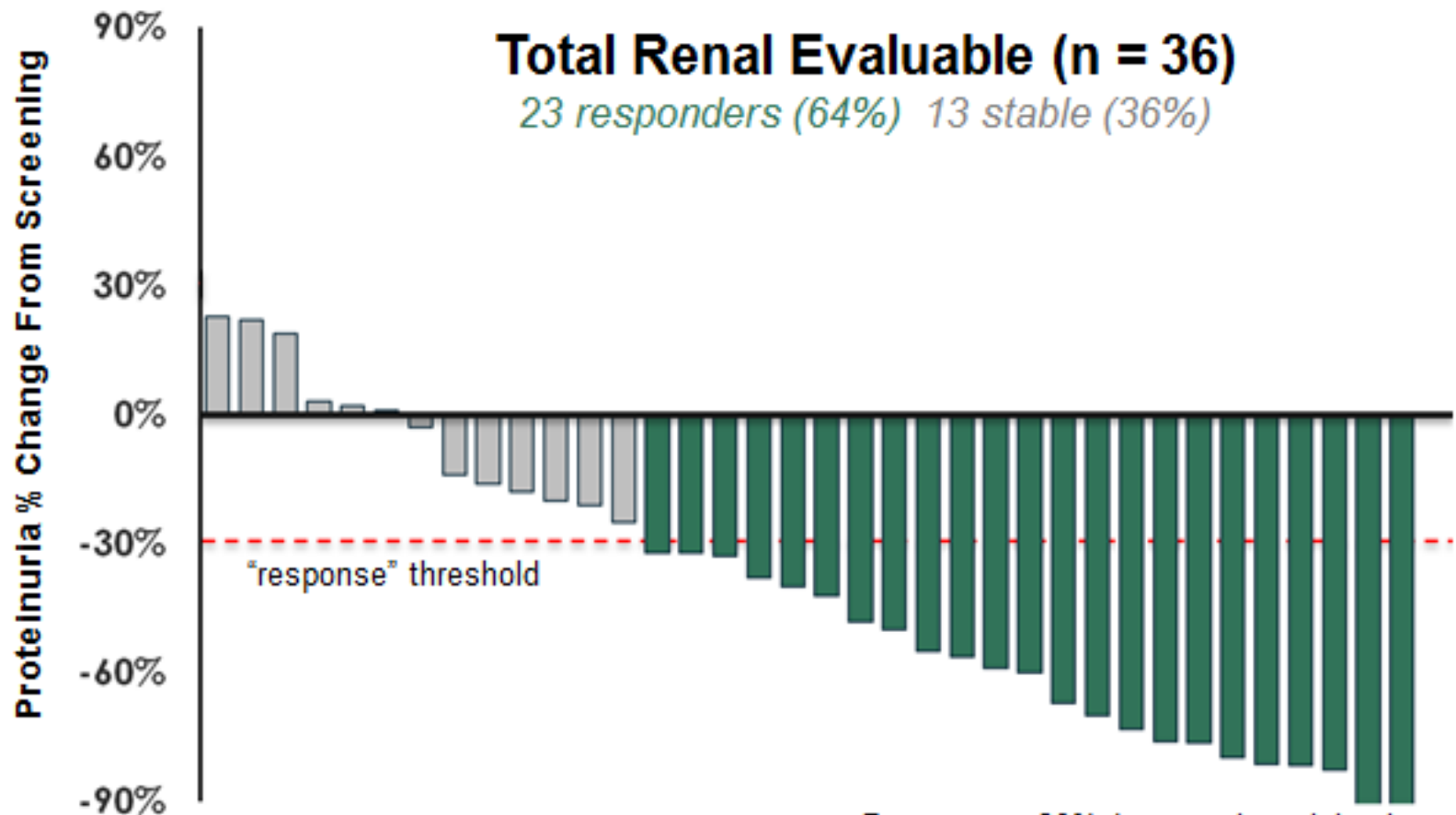


Voorbeeld van patient met respons hart

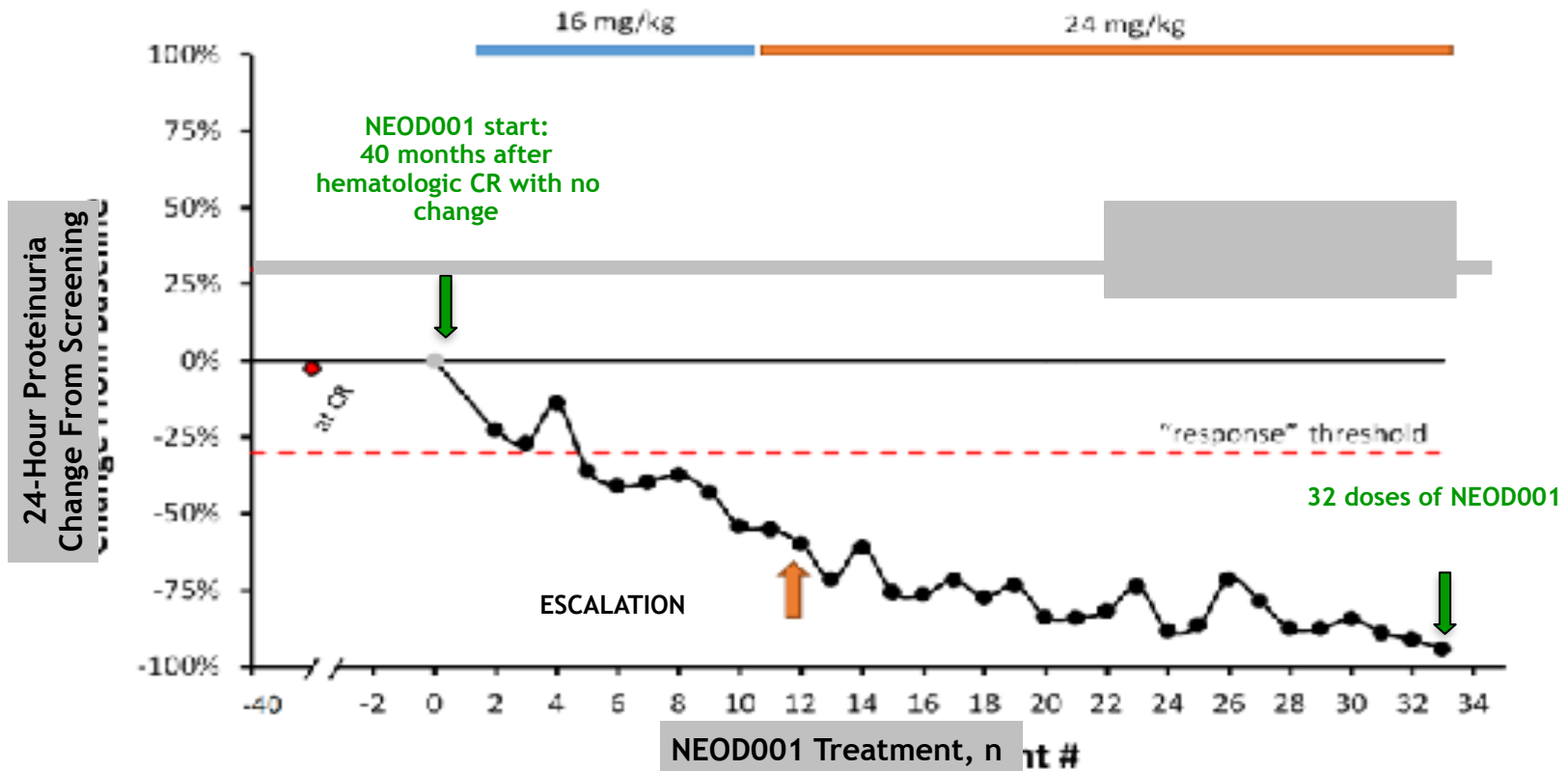


Ook verbetering hartfunctie; minder vocht vasthouden, minder plaspillen, meer inspanning mogelijk

Orgaan respons; nier



Voorbeeld van patient met respons nier



Geen klachten meer

FASE III studie; resultaten afwachten

[ABOUT PROTHENA](#)

[JOIN OUR MAILING LIST](#)

[ARE YOU AN HCP?](#)



THE

VITAL

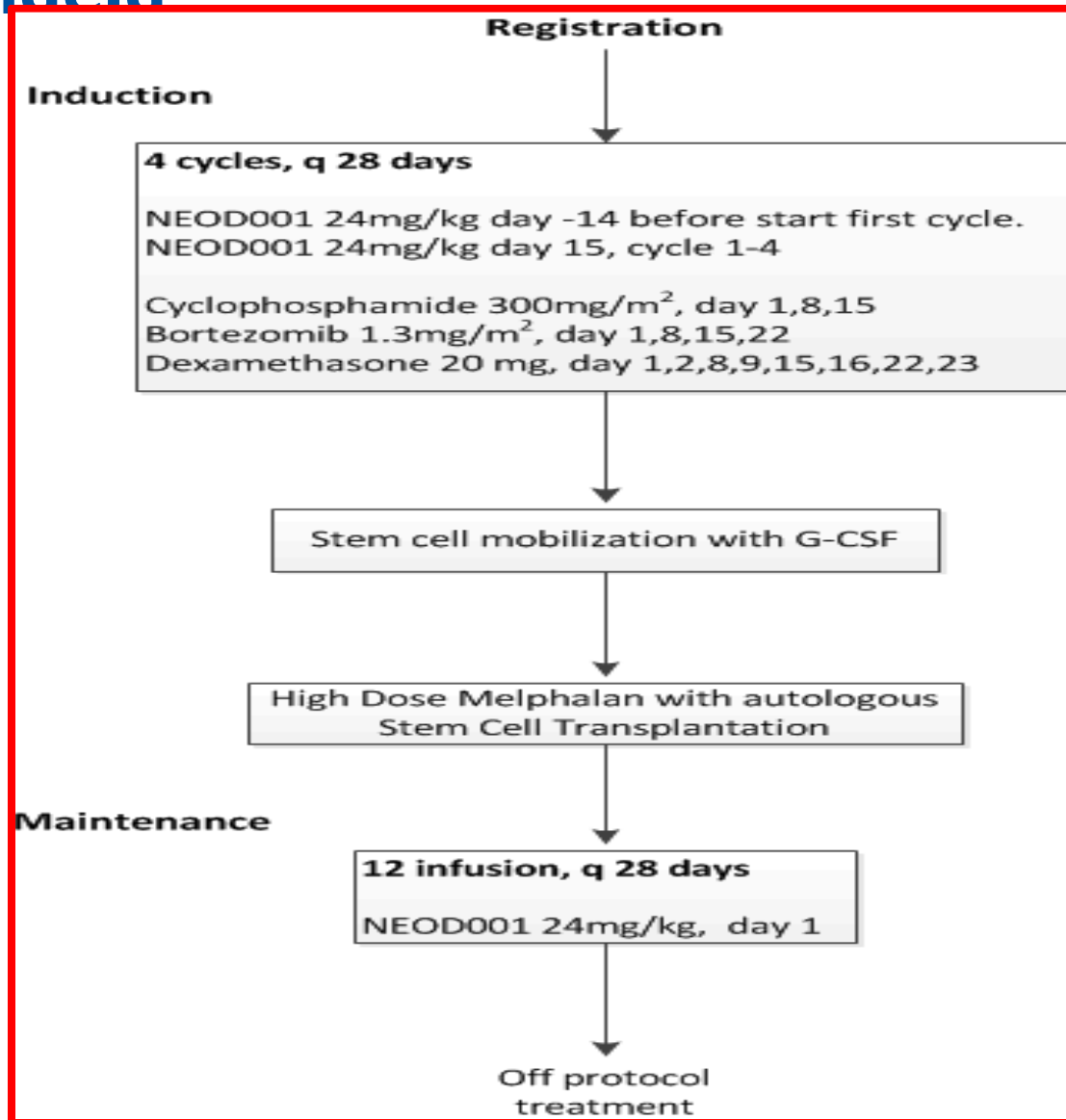
AMYLOIDOSIS
STUDY

Can we unfold
AL amyloidosis?

[Can I take part?](#)

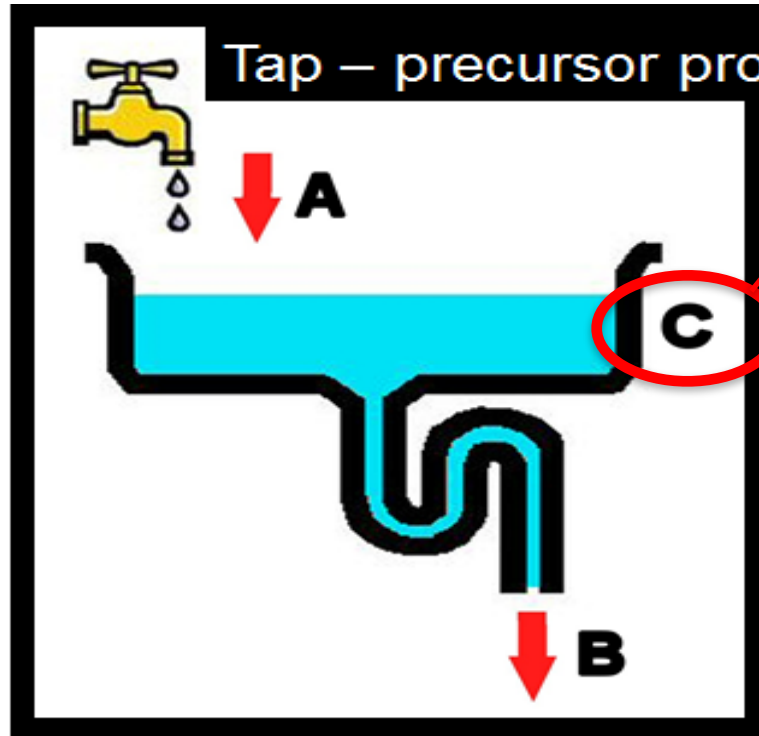
The VITAL Amyloidosis Study

HOVON 149; fitte patienten, niet eerder behandeld



Conclusie

A: Chemotherapie belangrijk om toevoer te stoppen: **KRAAN DICHT**



B: Anti amyloid antistoffen kunnen afbraak versterken **AFVOER OPEN**



Dank voor uw aandacht!



Universitair Medisch Centrum
Utrecht