

# Discussies op de IMWG-top bieden een glimp van de toekomst

24 juni 2021

De internationale Myeloom-werkgroep top 2021, die vrijwel 22-23 juni werd gehouden, bood een zeldzame kans voor meer dan 100 van de beste myeloomexperts van over de hele wereld om actief onderwerpen van de grootste huidige belang bij myeloom. De deelnemers maakten optimaal gebruik van de gelegenheid om levendige discussies te voeren en plannen te maken voor toekomstige onderzoekssamenwerkingen. Hier zijn enkele van de belangrijkste zaken die een positieve invloed zullen hebben op de toekomst van myeloom:

## De rol van immuunmarkers

In een poging om patronen van progressie en terugval te begrijpen, ging een groot deel van de discussie op de Top over immuunregulerende mechanismen. Vordert myeloom doordat regulerende T-cellen uitgeput raken? En zo ja, is er een routinematige manier om dat bij te houden?

Wijze raad werd gegeven door collega's uit Spanje (Salamanca en Pamplona) die de groep eraan herinnerden dat er in de loop van de tijd meerdere, complexe veranderingen zijn en dat er nog verschillende zorgvuldige onderzoeken nodig zijn om de nodige gegevens te verzamelen om aanbevelingen te doen. Er was met name belangstelling voor zowel patiënten met smeulend multipel myeloom (HR SMM) met een hoog risico die al dan niet vooruitgaan, als patiënten met een laag niveau van resterende ziekte na therapie die stabiel blijven of voortschrijden. Geavanceerde 47-kleuren next-generation flowcytometrie (NGF) en single-cell studies zijn aan de gang om begeleiding te bieden.

## Een nieuwe kijk op patiënten met vroege ziekte

### Kleine 'pieken' op massaspectrometrie

Met behulp van massaspectrometrie kunnen minuscule monoklonale eiwitten op een zeer vroeg tijdstip worden gedetecteerd. Maar liefst 30% van dergelijke kleine "pieken" kan na verloop van tijd verdwijnen, veroorzaakt door een infectie of een andere immuunreactie. Welke naam moeten we gebruiken voor dergelijke 'pre-MGUS'-patiënten? Voor patiënten die aanhoudende MGUS ontwikkelen, hoe moeten we degenen classificeren waarvan wordt voorspeld dat ze 10 of 20 jaar stabiel zullen blijven met behulp van het nieuwe [2/20/20 SMM](#)-scoresysteem versus degenen die waarschijnlijk binnen 1 tot 2 jaar vooruitgang zullen boeken?

De consensus op de top was dat de laatste groep veel meer als myeloom moet worden beschouwd en dat vroege behandeling van een soort moet worden aangeboden, vooral voor ultra-HR SMM (2/20/20 score van ten minste 12).

## Welke behandeling te gebruiken voor vroege ziekte?

Op de Summit werd de vraag vervolgens "wat voor soort behandeling?" Een minimum aan lenalidomide (Revlimid) werd aanbevolen, met het idee dat dit "de controle-arm zou moeten zijn die ziekteprogressie voorkomt of vermindert" in geplande gerandomiseerde fase III-onderzoeken. Het alternatieve idee is om fase II-onderzoeken voort te zetten om te beoordelen of meer agressieve benaderingen genezing voor sommige patiënten kunnen bereiken. De vreemde paradox is dat het zoveel jaren zal duren (hoogstwaarschijnlijk langer dan 20 jaar) om de waarde van drie- of viervoudige combinaties of agressievere benaderingen te bevestigen voor het bereiken van langdurige, ziektevrije remissie of genezing.

Aanhoudende MRD-negativiteit tijdens remissie biedt een uitstekende indicator voor langetermijnvoordeel, maar de tijd zal het leren. We hopen dat het gebruik van massaspectrometrie (of andere nieuwe en innovatieve testen) in deze setting een betrouwbare indicator kan worden voor een mogelijke vroege terugval.

## **Het belang van real-world data**

### **Toegang tot onderzoeken bij patiënten met een gevorderde ziekte**

Dr. Morie Gertz (Mayo Clinic, Rochester, MN) riep de vraag op hoe recidiverende patiënten in de praktijk kunnen worden behandeld. Helaas komt een meerderheid van de patiënten niet in aanmerking voor lopende klinische onderzoeken omdat de gezondheidstoestand van een patiënt goed moet zijn (niet het geval voor veel patiënten) om mogelijke toxiciteiten van nieuwe/niet-geteste middelen of combinaties te beoordelen. Dus, hoe kunnen we dit probleem oplossen?

Het is duidelijk dat vroege, zorgvuldige tests van nieuwe middelen om veiligheidsredenen vereist zijn. Maar onderzoeken op het volgende niveau kunnen misschien meer uitdagende situaties onderzoeken, zoals die patiënten met zeer lage bloedwaarden of een aangetaste nier- of leverfunctie.

## **Vertegenwoordiger van FDA en EMA opnemen in discussies over toekomstige topconferenties**

IMWG-onderzoekers en onze industriepartners stelden voor om tijdens toekomstige bijeenkomsten vertegenwoordiging van de Amerikaanse Food & Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) te overwegen om deze belangrijke klinische onderzoeksproblemen aan te pakken. Er was enthousiasme om dit mogelijk te maken, samen met de integratie van veel meer real-world data-uitkomstanalyses waarin kwaliteit van leven-beoordelingen waren opgenomen. Hieruit kunnen betere prioriteiten worden vastgesteld voor de selectie van geneesmiddelen en het creëren van optimale doses of schema's voor opkomende middelen en combinaties.

## **Verschillen in klinische onderzoeken**

Op de top toonden myeloomonderzoekers grote interesse in het aanpakken van ongelijkheden in toegang tot en opbouw van klinische proeven. Er werd erkend dat de huidige grote sociale ongelijkheden dit tot een bijzonder moeilijk op te lossen probleem maken. Maar er was een

grote impuls om te zoeken naar veranderingen om de toegang voor alle kansarme groepen te verbeteren.

## **Immuuntherapieregister en virtuele weefselbank**

In de toekomst is het uiterst belangrijk om de werkzaamheid en toxiciteit te kunnen meten die optreden wanneer verschillende immuuntherapieën achter elkaar worden gebruikt. De IMWG Immuuntherapie Commissie, onder voorzitterschap van Drs. Tom Martin (UCSF) en Yi Lin (Mayo Clinic), hebben snel actie ondernomen om een raamwerk op te zetten voor een IMWG-register voor immuuntherapieën. Het register zal serieel gegevens verzamelen voor patiënten die de nieuwe immuuntherapieën krijgen, waaronder patiënten met BCMA als doelwit, zoals belantamab (Blenrep); anti-BCMA CAR T-celtherapieën (ABECMA en ciltacel); evenals verschillende bi-specifieke antilichamen die momenteel in proeven worden uitgevoerd. We weten bijvoorbeeld al dat bi-specifics effectief kunnen zijn na andere BCMA-gerichte therapieën.

De volledige details van het Immune Therapies Registry, ondergebracht bij UCSF, zullen de komende jaren steeds belangrijker worden naarmate meer en meer middelen door de FDA worden goedgekeurd en op grote schaal worden gebruikt.

### **De virtuele weefselbank**

Een virtuele weefselbank is al enige tijd in ontwikkeling als onderdeel van het Asian Myeloma Network (AMN), een onderzoeksafdeling en klinische onderzoeksgroep van het IMF. Dr. Wee Joo Chng (Universiteit van Singapore) heeft het systeem opgezet waarin alle deelnemende centra weefselmonsters thuis mogen bewaren in plaats van ze naar een andere locatie te sturen voor tests. Het systeem is in wezen een computernetwerk voor het delen van gegevens. Maar naast alleen het verzamelen en delen van gegevens, wordt standaardisatie van weefselverzameling en -analyses aangemoedigd om de samenwerkingsinspanningen te verbeteren.

Dit systeem is nu in ontwikkeling voor de Immune Therapies Registry-groep en gaat nu vooruit.

## **COVID-19-vaccinatie voor myeloompatiënten**

Dr. Evangelos Terpos (Universiteit van Athene, Griekenland) hield de toplezing over COVID-19-vaccinatie voor myeloompatiënten, die zeer op prijs werd gesteld. Er was veel teleurstelling toen we hoorden dat sommige van de nieuwere immuuntherapieën, zoals anti-CD 38- en anti-BCMA-benaderingen, de neutraliserende antilichaamreacties die nodig zijn voor immuniteit tegen COVID-19, echt hebben aangetast.

De discussie evolueerde om het gebruik van derde "booster-shots" voor myeloompatiënten op dergelijke therapieën en/of met lage bloedlymfocyt niveaus (een andere risicofactor) te overwegen. Binnenkort start in Griekenland een proef om de waarde van de booster te beoordelen. Een andere mogelijke proef omvat het gebruik van monoklonale antilichamen tegen COVID-19 (zoals een Regeneron-product dat verkrijgbaar is in de VS) als een vroege interventie of zelfs een preventieve aanpak voor degenen met het grootste risico op COVID-complicaties.

## **Bottom Line voor de IMWG-top van 2021**

De Virtual IMWG Summit 2021 was een doorslaand succes. Het open Zoom-formaat maakte actieve discussies op een zeer intieme manier mogelijk. Tot slot spraken myeloomonderzoekers van over de hele wereld hun waardering uit voor de mogelijkheid om deel te nemen. Ondanks dit succes kijkt iedereen uit naar de terugkeer naar onze normale persoonlijke bijeenkomst. De winnaars van de Robert A. Kyle Lifetime Achievement Award en Brian GM Durie Outstanding Achievement Award (respectievelijk Dr. Nikhil Munshi en Dr. Shaji Kumar) ontvingen een oprechte felicitatie in deze virtuele ruimte, samen met feestelijke fotomontages van hun leven. Maar we kijken allemaal uit naar de Summit van volgend jaar, wanneer we de ontvangers van de IMWG Award 2020, 2021 en 2022 kunnen eren met live muzikale begeleiding van onze IMWG-muzikanten Dr. Vincent Rajkumar en Dr. Philippe Moreau.