

Le discussioni del vertice IMWG forniscono uno sguardo al futuro

24 giugno 2021

L'International Myeloma Working Group Summit 2021, tenutosi virtualmente dal 22 al 23 giugno, ha offerto una rara opportunità ad oltre 100 dei migliori esperti di mieloma di tutto il mondo di discutere attivamente argomenti di massima importanza attuale nel mieloma. I partecipanti hanno tratto il massimo vantaggio di avere vivaci discussioni e fare piani per future collaborazioni di ricerca. Ecco ci sono alcuni punti chiave che avranno un impatto positivo sul futuro del mieloma:

Il Ruolo di Immune Markers

Nel tentativo di comprendere i modelli di progressione e ricaduta, la gran parte della discussione del Summit si è incentrata sui meccanismi di regolazione immunitaria. Il mieloma progredisce perché le cellule T regolatrici si esauriscono? E se sì, c'è un modo di routine per tracciare?

Un saggio consiglio è stato fornito dai colleghi spagnoli (Salamanca e Pamplona) ricordando al gruppo che ci sono cambiamenti multipli e complessi nel tempo, e ci vorranno ancora diversi accurati studi per raccogliere i dati necessari per presentare raccomandazioni. C'è stato particolare interesse sia per i pazienti con high-risk smoldering multiple myeloma (HR SMM) che progrediscono (o meno), sia per i pazienti con low-level residual disease dopo la terapia che rimangono stabili o progrediscono. Sono in corso Sophisticated 47-color next-generation flow cytometry (NGF) e gli studi unicellulare per fornire indicazioni.

Necessità di un nuovo sguardo sui pazienti con malattia precoce

Piccoli "picchi" sulla spettrometria di massa

Utilizzando la spettrometria di massa, minuscole proteine monoclonali sono rilevabili in un momento molto precoce. Fino al 30% di questi piccoli "picchi" può scomparire nel tempo, essendo stato innescato da un'infezione o da qualche altra reazione immunitaria. Quale nome dovremmo usare per questi pazienti "pre-MGUS"? Per i pazienti che sviluppano MGUS persistente, come dovremmo classificare quelli che si prevede rimarranno stabili per 10 o 20 anni utilizzando il nuovo sistema di punteggio SMM 2/20/20 rispetto a quelli che potrebbero progredire entro 1 o 2 anni?

Il consenso al vertice è stato che quest'ultimo gruppo dovrebbe essere considerato molto più simile al mieloma e che dovrebbe essere offerto un trattamento precoce di qualche tipo, specialmente per ultra-HR SMM (punteggio 2/20/20 di almeno 12).

Quale trattamento usare per la malattia precoce?

Al Vertice, la domanda è poi diventata "che tipo di trattamento?" È stato raccomandato un minimo di lenalidomide (Revlimid), con l'idea che questo dovrebbe essere "il braccio di controllo che

previene o riduce la progressione della malattia" negli studi randomizzati pianificati di fase III. L'idea alternativa è quella di continuare gli studi di fase II per valutare se approcci più aggressivi possono ottenere la cura per alcuni pazienti. Lo strano paradosso è che ci vorranno tanti anni (molto probabilmente più di 20 anni) per confermare il valore delle combinazioni triple o quadruplet o degli approcci più aggressivi nel raggiungere una remissione o una cura a lungo termine e senza malattia.

Sustained MRD negativity durante la remissione fornisce un eccellente indicatore del beneficio a lungo termine, ma davvero solo il tempo lo dirà. Speriamo che l'utilizzo della spettrometria di massa (o altri test nuovi e innovativi) in questo contesto possa diventare un indicatore affidabile di potenziale ricaduta precoce

L'importanza dei dati del mondo reale

Accesso agli studi in pazienti con malattia avanzata

Il Dr. Morie Gertz (Mayo Clinic, Rochester, MN) ha sollevato la questione di come gestire i pazienti recidivanti nel mondo reale. Sfortunatamente, la maggior parte dei pazienti non è eleggibile per gli attuali studi clinici perché lo stato di salute di un paziente deve essere buono (non è il caso di molti pazienti) per valutare potenziali tossicità di agenti o combinazioni nuovi/non testati. Allora, come possiamo risolvere questo problema?

Chiaramente, per motivi di sicurezza è necessario testare tempestivamente e attentamente i nuovi agenti. Ma gli studi più avanzati possono forse esplorare situazioni più difficili, come quei pazienti con livelli di emocromo molto bassi o compromissione della funzionalità renale o epatica.

Includere il rappresentante della FDA e dell'EMA nelle future discussioni al vertice

I ricercatori dell'IMWG e i nostri partner del settore hanno suggerito di prendere in considerazione la rappresentanza della Food & Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti e dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nelle riunioni future per aiutare ad affrontare questi problemi chiave degli studi clinici. C'era entusiasmo perché ciò avvenisse, insieme all'incorporazione di molte più analisi dei risultati dei dati del mondo reale che incorporano valutazioni della qualità della vita. Da questi, è possibile stabilire priorità migliori per la selezione dei farmaci e la creazione di dosi o programmi ottimali per gli agenti e le combinazioni emergenti.

Disparità negli studi clinici

Al Vertice, i ricercatori sul mieloma hanno espresso grande interesse nell'affrontare le disparità nell'accesso agli studi clinici. Si riteneva che le grandi disparità sociali attualmente esistenti rendessero questo problema difficile da risolvere. Ma c'è stato un grande impulso a cercare cambiamenti per migliorare l'accesso per tutti i gruppi svantaggiati.

Registro delle immunoterapie e banche dei tessuti virtuali

In futuro, è estremamente importante poter misurare l'efficacia e la tossicità che si verificano quando le varie terapie immunitarie vengono utilizzate in sequenza. Il comitato di immunoterapia dell'IMWG, presieduto dai dott. Tom Martin (UCSF) e Yi Lin (Mayo Clinic), si sono mossi

rapidamente per stabilire una struttura per un registro delle terapie immunitarie IMWG. Il Registro raccoglierà dati in modo seriale per i pazienti che ricevono le nuove terapie immunitarie, compresi quelli con BCMA come target come belantamab (Blenrep); terapie anti-BCMA CAR T-cell (ABECMA e ciltacel); così come diversi anticorpi bi-specifici attualmente negli studi.

Sappiamo già, ad esempio, che i bi-specifici possono essere efficaci dopo altre terapie mirate alla BCMA.

I dettagli completi del Registro delle terapie immunitarie, saranno presso l'UCSF, saranno sempre più importanti nei prossimi anni poiché sempre più agenti riceveranno l'approvazione della FDA e saranno ampiamente utilizzati.

La Banca Virtuale dei Tessuti

Una banca virtuale dei tessuti è in fase di sviluppo da tempo nell'ambito dell'Asian Myeloma Network (AMN), una divisione di ricerca e un gruppo di studi clinici dell'FMI. Il Dr. Wee Joo Chng (Università di Singapore) ha istituito il sistema in cui tutti i centri partecipanti possono conservare campioni di tessuto presso le proprie sedi anziché inviarli per i test altrove. Il sistema è essenzialmente una rete di computer per la condivisione dei dati. Ma oltre alla semplice raccolta e condivisione dei dati, viene incoraggiata la standardizzazione della raccolta e delle analisi dei tessuti per migliorare gli sforzi di collaborazione.

Questo sistema è ora in fase di sviluppo per il gruppo Registro delle terapie immunitarie e sta andando avanti.

Vaccinazione COVID-19 per i pazienti affetti da mieloma

Il Dr. Evangelos Terpos (Università di Atene, Grecia) ha tenuto la conferenza principale al vertice sulla vaccinazione COVID-19 per i pazienti affetti da mieloma, che è stata molto apprezzata. C'è stata molta delusione nell'apprendere che alcune delle nuove terapie immunitarie, come gli approcci anti-CD 38 e anti-BCMA, hanno davvero compromesso le risposte anticorpali neutralizzanti necessarie per l'immunità contro COVID-19.

La discussione si è evoluta per considerare l'uso di terzi "dosi di richiamo" per i pazienti affetti da mieloma su tali terapie e/o con bassi livelli di linfociti nel sangue (un altro fattore di rischio). Fra poco in Grecia inizierà un processo per valutare il valore del booster. Un altro potenziale studio includerà l'uso di anticorpi monoclonali contro COVID-19 (come un prodotto Regeneron disponibile negli Stati Uniti) come intervento precoce o persino come approccio preventivo per coloro che sono a più alto rischio di complicanze COVID.

Bottom line per il vertice IMWG 2021

Il Summit dell'IMWG virtuale del 2021 è stato un successo clamoroso. Il formato Zoom aperto ha consentito discussioni attive in modo molto intimo. In conclusione, i ricercatori sul mieloma di tutto il mondo hanno espresso il loro apprezzamento per l'opportunità di partecipare. Nonostante questo successo, tutti aspettano con impazienza il ritorno al nostro normale incontro di persona. I

destinatari del The Robert A. Kyle Lifetime Achievement Award and Brian G.M. Durie Outstanding Achievement Award (rispettivamente Dr. Nikhil Munshi e Dr. Shaji Kumar) hanno ricevuto sincere congratulazioni in questo spazio virtuale, insieme a fotomontaggi celebrativi delle loro vite.

Ma non vediamo l'ora che arrivi il Vertice del prossimo anno, quando potremo onorare i destinatari del premio IMWG 2020, 2021 e 2022 con l'accompagnamento musicale dal vivo dei nostri musicisti IMWG Dr. Vincent Rajkumar e Dr. Philippe Moreau. Allora sentiremo di essere davvero tornati a una nuova normalità.