

# De toekomst van myeloomzorg

21 april 2022

Nieuw gediagnosticeerde patiënten vragen: Wat is myeloom? Wat kan ik verwachten? Is het behandelbaar? Hoe lang zal ik leven? Terwijl we worstelen om uit de COVID-19-pandemie te komen, hoewel we zeer bemoedigende resultaten zien met veel nieuwe immuuntherapieën, is het een goed moment om de toekomst voor myeloompatiënten te beoordelen. De toekomst is rooskleurig, veel rooskleuriger dan ooit in het verleden. Maar hoe zal de behandeling zich waarschijnlijk ontwikkelen en vooruitgaan?

## De geschiedenis van myeloombehandelingen

Chemotherapie

Ik ben getuige geweest van de overgang - van oude chemotherapie naar nieuwe gerichte biologische therapieën, en nu naar de mogelijke impact van nieuwe immuuntherapieën. Tot het einde van de jaren negentig werden chemotherapie - zoals alkylerende middelen (melfalan/cyclofosfamide) en anthracyclines (Adriamycin®) en vincalkaloïden (vincristine) - gebruikt om myeloom te behandelen. Zeer diepe reacties waren zeldzaam en er waren zorgen over **zowel typische chemo-bijwerkingen als de ontwikkeling van aanvullende tweede kankers.**

IMiD's en proteasoomremmers

De introductie van **immunomodulerende geneesmiddelen (IMiD's)**, te beginnen met thalidomide eind jaren negentig en **proteasoomremmers**, te beginnen met [VELCADE® \(bortezomib\)](#), waren belangrijke stappen voorwaarts. Plotseling waren veel diepere reacties mogelijk en waren de toxiciteiten heel anders, hoewel vaak nog steeds uitdagend, zoals bij neuropathie.

We hebben vernomen dat de steroïde dexamethason - vooral bij gebruik van een laaggedoseerd regime (met een schema van één keer per week) - de algehele resultaten verbeterde en goed werd verdragen.

We hebben ook geleerd dat combinaties van drie geneesmiddelen, zoals: Velcade (bortezomib) + REVLIMID® (lenalidomide) + dexamethason ([VRd, een tweede generatie iMiD/dexamethason](#)) en de combinatie van bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTd) (waarbij thalidomide in plaats van lenalidomide) leverde opmerkelijk goede resultaten op en werd de nieuwe zorgstandaard, waarbij de gemiddelde algehele overleving bijna dubbel verbeterde - van 4 jaar tot meer dan 7 jaar, vooral in combinatie met autologe stamceltransplantatie (ASCT).

De hoge dosis melfalan (gebruikt als onderdeel van ASCT) was de eerste behandeling die diepe reacties veroorzaakte, zoals waargenomen door prof. Timothy John McElwain van het Royal Marsden Hospital buiten Londen in het VK tijdens de late jaren 1980 en vroege jaren 1990. De grote teleurstelling voor prof. McElwain en zijn patiënten was dat er recidieven optraden en dat er nieuwe therapieën nodig waren.

Bovendien leerden we dat onderhoudstherapie (die een probleem was met melfalan vanwege tweede kankers) de resultaten echt verbeterde, vooral met de lopende Revlimid-behandeling met een veel lager risico op tweede kankers. Velcade (vaak samen met Revlimid gebruikt) wordt ook gebruikt als onderhoudsbenadering, vooral voor patiënten met cytogenetische bevindingen met een hoger risico op beenmergmonsters door afwijkingen gevonden in een [Flourescent in Situ Hybridization \(FiSH\)-test](#) om de remissieduur in de onderhoudsomgeving te verbeteren. Andere proteasoomremmers kunnen ook op deze manier worden gebruikt.

#### Introductie van nieuwe immuuntherapieën

De introductie van immuuntherapieën begon met het testen van het anti-CD-38 monoklonale antilichaam [daratumumab \(dara\)](#). Na het bereiken van opmerkelijke resultaten bij patiënten met recidief/refractair myeloom, werd dara snel geëvalueerd in alle behandelingsituaties, ook als onderdeel van de eerste therapie.

De resultaten van het MAIA-onderzoek vormen een mijlpaal of benchmark omdat eerste remissies van meer dan 4 jaar werden bereikt in de frontlinie voor patiënten die niet in aanmerking kwamen voor ASCT met de combinatie van [dara + Revlimid \(lenalidomide\) en dexamethason \(D-Rd\)](#). Er zijn dus drie drielingen naar voren gekomen die belangrijk zijn voor nieuw gediagnosticeerde patiënten: VRd, VTd en nu D-Rd. Isatuximab is ook verkrijgbaar als een alternatief anti-CD-38 monoklonaal antilichaam.

#### Vier-geneesmiddelenregimes

De volgende stap was het beoordelen van de toegevoegde waarde van dara samen met VRd of VTd of andere regimes. [De resultaten hebben duidelijke voordelen aangetoond met de combinaties van vier middelen](#) en de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken worden afgewacht om te bepalen of de Dara VRd- en Dara VTd-regimes volledig kunnen worden vastgesteld als **nieuwe zorgstandaarden**.

Het opmerkelijke goede nieuws voor pas gediagnosticeerde patiënten is dat een overgrote meerderheid van de patiënten zeer goed reageert op deze nieuwe regimes en kan verwachten (terwijl ze anticiperen op resultaten op langere termijn met D-Rd en VTd) lange eerste remissies gemiddeld in het bereik van 7-10 jaar of misschien wel groter.

Het is belangrijk om de uitstekende resultaten op te merken in twee Black Swan Research Initiative® (BSRI) Cure-onderzoeken waarin KYPROLIS® (carfilzomib) + Revlimid (lenalidomide) + dexamethason (KRd, met Kyprolis in plaats van Velcade) plus Dara ([ASCENT Trial](#)) als evenals KRd + ASCT ([CESAR Trial](#)) hebben uitstekende resultaten opgeleverd bij patiënten met smeulend multipel myeloom (HR SMM) met een hoog risico, waaronder hoge niveaus (60-70% of beter) van MRD-negativiteit ([op het niveau van 10 tot min 6: nul op een miljoen beenmergcellen geteld](#)).

Dit zijn belangrijke stappen in de voortdurende zoektocht naar genezing van myeloompatiënten. Het is duidelijk dat we met deze intensieve combinatiebenaderingen op het punt staan dit verheven doel te bereiken. Toxiciteiten, evenals de kosten die het gebruik van een toenemend aantal medicijnen met zich meebrengt, zijn uiteraard zorgwekkend.

## De opkomende rol van nieuwe immuuntherapieën

Naast CD 38 (een antigeen op het oppervlak van myeloomcellen), zijn er andere belangrijke antigenen aanwezig en sterk selectief tot expressie gebracht op myeloomcellen, waaronder B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Behandelingen gericht tegen BCMA zijn zeer effectief gebleken, waaronder geconjugeerde antistoffen ([belantamab](#)); [Chimere antigeenreceptor \(CAR\) T-cellen](#) (waarbij de eigen immuun-T-cellen van de patiënt zijn ontworpen om BCMA op het myeloom te richten) en bi-specifieke monoklonale antilichamen die BCMA overbruggen met CD 3 op de T-cellen van de patiënt om de aanval tegen het myeloom te versterken.

De eerste resultaten bij patiënten met recidief/refractair myeloom waren zeer positief, vooral voor CAR T-cellen met een algehele respons van 70 tot meer dan 90%, waarbij een zeer diepe respons werd bereikt. Vooral bemoedigend waren de resultaten van de [CARTITUDE-1 \(CAR T\)-studie](#) met een algehele respons na 2 jaar van 98%.

Gebruik van immuuntherapieën bij eerdere ziekten

De natuurlijke volgende stap is het evalueren van deze veelbelovende therapieën bij patiënten in een vroege of zelfs pas gediagnosticeerde setting. Zoals altijd is er een evenwicht tussen verwachte voordelen op hoog niveau en mogelijke toxiciteiten of bijwerkingen op korte of langere termijn.

Uit de geschiedenis van myeloomtherapieën hebben deze afwegingen de grootste invloed gehad op de vraag of een nieuwe benadering blijvende verbeterde resultaten zal opleveren. Desalniettemin is er grote verwachting dat de nieuwe immuuntherapieën een grote impact zullen hebben en misschien de behandeling van myeloom zullen veranderen.

Op basis van de resultaten met de hierboven vermelde CESAR- en ASCENT-studieschema's is het zeer redelijk om bij de behandeling van patiënten met HR SMM een belangrijk effect te verwachten van CAR T en andere nieuwere immuuntherapieën in deze setting, evenals bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde multipel myeloom (NDMM).

Het is vooral aantrekkelijk om de impact van een enkele infusie van CAR T-cellen met of zonder andere therapieën te overwegen. Zal dit ons dichterbij aanhoudende diepe reacties op het MRD-negatieve niveau brengen die zich op langere termijn kunnen vertalen in eliminatie van het myeloom of genezing? **Het is te vroeg om het te weten, maar er lopen al proeven met CAR T-cellen voor nieuw gediagnosticeerde myeloompatiënten (met veelbelovende resultaten) in China en er zijn nog tal van andere onderzoeken gepland.**

## Bottom line

Het is waarschijnlijk dat myeloomtherapie op het punt staat een grote sprong voorwaarts te maken met de introductie van nieuwe immuuntherapieën bij patiënten met een eerdere ziekte. **Als een enkele infusie van gemanipuleerde CAR T-cellen of voortdurend gebruik van andere immuuntherapieën blijvend voordeel kan opleveren, zal dit echt een enorme sprong voorwaarts zijn in het produceren van blijvende remissie - mogelijk zonder de noodzaak van aanvullende of voortdurende onderhoudstherapie.** De evolutie van de introductie van traditionele chemotherapieën meer dan 50 jaar geleden kan een opmerkelijke prestatie zijn waar we allemaal reikhalzend naar uitkijken.

Dit is zeker goed nieuws in deze moeilijke tijden.