

Die Zukunft der Myelomversorgung

21. April 2022

Neu diagnostizierte Patienten fragen: Was ist ein Myelom? Was kann ich erwarten? Ist es behandelbar? Wie lange werde ich leben? Während wir darum kämpfen, aus der COVID-19-Pandemie herauszukommen, ist es, obwohl wir sehr ermutigende Ergebnisse mit vielen neuen Immuntherapien sehen, ein guter Zeitpunkt, die Zukunft für Myelompatienten einzuschätzen. Die Zukunft ist vielversprechend, viel vielversprechender als je zuvor in der Vergangenheit. Aber wie wird sich die Behandlung voraussichtlich weiterentwickeln?

Die Geschichte der Myelombehandlungen

Chemotherapie

Ich habe den Übergang miterlebt – von der althergebrachten Chemotherapie zu neuen zielgerichteten biologischen Therapien und jetzt zu den möglichen Auswirkungen neuer Immuntherapien. Bis Ende der 1990er Jahre wurden Chemotherapien – wie Alkylanzien (Melphalan/Cyclophosphamid) und Anthrazykline (Adriamycin®) und Vincalkaloide (Vincristin) – zur Behandlung des Myeloms eingesetzt. Bedeutende Ansprechen kamen selten vor und es gab Bedenken hinsichtlich der typischen Chemo-Nebenwirkungen und der Entwicklung zusätzlicher Zweitkrebsarten.

IMiDs und Proteasom-Inhibitoren

Die Einführung von immunmodulatorischen Arzneimitteln (IMiDs), beginnend mit Thalidomid Ende der 1990er Jahre, und Proteasom-Inhibitoren, beginnend mit VELCADE® (Bortezomib), waren große Fortschritte. Plötzlich waren viel tiefere Reaktionen erreichbar, und die Toxizitäten waren sehr unterschiedlich, obwohl sie oft immer noch herausfordernd waren, wie z. B. bei Neuropathie.

Wir haben herausgefunden, dass das Steroid Dexamethason – insbesondere bei einer niedrig dosierten Therapie (mit einem einmal wöchentlichen Zeitplan) – die Gesamtergebnisse verbesserte und gut vertragen wurde.

Wir haben auch herausgefunden, dass Kombinationen aus drei Medikamenten wie: Velcade (Bortezomib) + REVLIMID® (Lenalidomid) + Dexamethason (VRd, ein iMiD/Dexamethason der zweiten Generation) und die Medikamentenkombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) (die Thalidomid anstelle von Lenalidomid einsetzt) erzielten bemerkenswert gute Ergebnisse und wurden zum neuen Behandlungsstandard, wobei sich die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit fast verdoppelte – von 4 Jahren auf über 7 Jahre, insbesondere in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).

Das hochdosierte Melphalan (als Teil der ASCT eingesetzt) war die erste Behandlung, die tiefe Reaktionen hervorrief, wie Prof. Timothy John McElwain vom Royal Marsden Hospital außerhalb von London in Großbritannien in den späten 1980er und frühen 1990er Jahren beobachtete. Die große Enttäuschung für Prof. McElwain und seine Patienten war, dass Rückfälle auftraten und neue Therapien erforderlich waren.

Darüber hinaus fanden wir heraus, dass die Erhaltungstherapie (die bei Melphalan aufgrund von Zweitmalignomen ein Problem war) die Ergebnisse wirklich verbesserte, insbesondere bei laufender Revlimid-Behandlung mit einem viel geringeren Risiko für Zweitmalignome. Velcade (häufig

zusammen mit Revlimid verwendet) wird auch als Erhaltungstherapie eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit zytogenetischen Befunden in Knochenmarksproben mit höherem Risiko aufgrund von Anomalien, die in einem Fluorescent-in-situ-Hybridisierungstest (FISH) festgestellt wurden, um die Remissionsdauer in der Erhaltungstherapie zu verbessern. Andere Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls auf diese Weise verwendet werden.

Einführung neuer Immuntherapien

Die Einführung von Immuntherapien begann mit der Erprobung des monoklonalen Anti-CD-38-Antikörpers Daratumumab (Dara). Nach bemerkenswerten Ergebnissen bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Myelom wurde dara schnell in allen Behandlungssituationen evaluiert – auch als Teil der Ersttherapie.

Die Ergebnisse der MAIA-Studie stellen einen Meilenstein oder Benchmark dar, da erste Remissionen von mehr als 4 Jahren im Frontline-Setting bei Patienten erzielt wurden, die für eine ASCT nicht geeignet waren, indem die Kombination von Dara + Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason (D-Rd) verwendet wurde. Daher haben sich drei Triplets als wichtig für neu diagnostizierte Patienten herausgestellt: VRd, VTd und jetzt D-Rd. Isatuximab ist auch als alternativer monoklonaler Anti-CD-38-Antikörper erhältlich.

Vier-Arzneimittel Kur

Der nächste Schritt bestand darin, den Mehrwert von Dara zusammen mit entweder VRd oder VTd oder einer anderen Kur zu bewerten. Die Ergebnisse haben klare Vorteile der Kombinationen aus vier Wirkstoffen gezeigt, und es wird auf die Ergebnisse umgerechneter Studien gewartet, um festzustellen, ob die Dara VRd- und Dara VTd-Kur vollständig als neue Behandlungsstandards etabliert werden können.

Die bemerkenswerte gute Nachricht für neu diagnostizierte Patienten ist, dass eine große Mehrheit der Patienten sehr gut auf diese neuen Therapien anspricht und (während sie längerfristige Ergebnisse mit D-Rd und VTd erwarten) lange erste Remissionen im Durchschnitt im Bereich von 7 bis 10 Jahren erwarten können oder vielleicht größer.

Es ist wichtig, die hervorragenden Ergebnisse in zwei Cure-Studien der Black Swan Research Initiative® (BSRI) zu erwähnen, in denen KYPROLIS® (Carfilzomib) + Revlimid (Lenalidomid) + Dexamethason (KRd, unter Verwendung von Kyprolis anstelle von Velcade) plus Dara (ASCENT-Studie) als sowie KRd + ASCT (CESAR-Studie) haben hervorragende Ergebnisse bei Patienten mit schwelendem multiplem Myelom mit hohem Risiko (HR SMM) erzielt, einschließlich hoher MRD-Negativitätsgrade (60-70 % oder besser) (auf dem Niveau von 10 bis minus 6: null). von einer Million gezählter Knochenmarkzellen).

Dies sind wichtige Schritte in der laufenden Suche nach einer Heilung für Myelompatienten. Offensichtlich stehen wir mit diesen intensiven Kombinationsansätzen kurz davor, dieses Ziel zu erreichen. Toxizitäten sowie Kosten, die durch die Verwendung einer zunehmenden Anzahl von Arzneimitteln entstehen, geben offensichtlich Anlass zur Sorge.

Die bevorstehende Rolle neuer Immuntherapien

Zusätzlich zu CD 38 (ein Antigen auf der Oberfläche von Myelomzellen) sind andere wichtige Antigene vorhanden und werden stark selektiv auf Myelomzellen exprimiert, einschließlich B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Gegen BCMA gerichtete Behandlungen haben sich als sehr wirksam

erwiesen, darunter Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Belantamab); T-Zellen des chimären Antigenrezeptors (CAR) (bei denen die eigenen Immun-T-Zellen des Patienten so verändert werden, dass sie BCMA auf das Myelom richten) und bispezifische monoklonale Antikörper, die BCMA mit CD 3 auf den T-Zellen des Patienten überbrücken, um den Angriff gegen das Myelom zu verstärken.

Frühe Ergebnisse bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Myelom waren sehr positiv, insbesondere für CAR-T-Zellen mit Gesamtansprechraten im Bereich von 70 bis über 90 %, wobei ein sehr tiefes Ansprechen erzielt wurde. Besonders ermutigend waren die Ergebnisse der CARTITUDE-1 (CAR T)-Studie mit einer Gesamtansprechrates von 98 % nach 2 Jahren.

Anwendung von Immuntherapien bei früherer Erkrankung

Der natürliche nächste Schritt besteht darin, diese sehr vielversprechenden Therapien bei Patienten in frühen oder sogar neu diagnostizierten Situationen zu evaluieren. Wie immer gibt es ein Gleichgewicht zwischen dem erwarteten hohen Nutzen und potenziellen kurz- oder längerfristigen Toxizitäten oder Nebenwirkungen.

In der Geschichte der Myelomtherapien hatten diese Kompromisse den größten Einfluss darauf, ob ein neuer Ansatz zu dauerhaft verbesserten Ergebnissen führen wird. Nichtsdestotrotz ist die Erwartung groß, dass die neuen Immuntherapien einen großen Einfluss haben und vielleicht die Behandlung des Myeloms verändern werden.

Basierend auf den oben erwähnten Ergebnissen der CESAR- und ASCENT-Studienregime bei der Behandlung von Patienten mit HR SMM ist es sehr vernünftig, eine bedeutende Wirkung von CART und anderen neueren Immuntherapien in diesem Umfeld sowie bei Patienten mit neu diagnostizierter zu erwarten Multiples Myelom (NDMM).

Es ist besonders attraktiv, die Auswirkungen einer einzelnen Infusion von CAR-T-Zellen mit oder ohne andere Therapien zu berücksichtigen. Wird uns dies anhaltenden tiefen Reaktionen auf der MRD-negativen Ebene näher bringen, die sich in einer längerfristigen Eliminierung des Myeloms oder einer Heilung niederschlagen könnten? Es ist noch zu früh, um dies zu wissen, aber Studien mit CAR-T-Zellen für neu diagnostizierte Myelompatienten (mit sehr vielversprechenden Ergebnissen) laufen bereits in China und zahlreiche weitere Studien sind geplant.

Endeffekt

Es ist wahrscheinlich, dass die Myelomtherapie mit der Einführung neuer Immuntherapien bei Patienten mit früherer Erkrankung einen großen Sprung nach vorne machen wird. Wenn eine einzelne Infusion von gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen oder die kontinuierliche Anwendung anderer Immuntherapien einen dauerhaften Nutzen bringen kann, ist dies ein wahrer Quantensprung bei der Herbeiführung einer dauerhaften Remission – möglicherweise ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder fortlaufenden Erhaltungstherapie. Die Entwicklung seit der Einführung traditioneller Chemotherapien vor über 50 Jahren kann eine bemerkenswerte Errungenschaft sein, die wir alle mit Spannung erwarten.

Das sind definitiv gute Nachrichten in diesen schwierigen Zeiten.