

Il Futuro Della Cura Del Myeloma

Aprile 21, 2022

I pazienti di nuova diagnosi chiedono: cos'è il mieloma? Cosa posso aspettarmi? È curabile? Quanto tempo vivrò? Mentre lottiamo per emergere dalla pandemia di COVID-19, pur vedendo risultati molto incoraggianti con molte nuove terapie immunitarie, è un buon momento per valutare il futuro dei pazienti affetti da mieloma. Il futuro è luminoso, molto più luminoso di quanto non lo sia mai stato in passato. Ma come è probabile che il trattamento si evolva, andando avanti?

La storia dei trattamenti del mieloma

Chemioterapia

Ho assistito alla transizione - dalla chemioterapia di vecchia data alle nuove terapie biologiche mirate e, ora, al potenziale impatto delle nuove terapie immunitarie. Fino alla fine degli anni '90, la chemioterapia - come agenti alchilanti (melfalan/ciclofosfamide) e antracicline (Adriamicina®) e vincalcaloidi (vincristina) - erano usati per trattare il mieloma. Le risposte molto profonde erano rare e c'erano preoccupazioni sia per i tipici effetti collaterali della chemio che per lo sviluppo di ulteriori secondi tumori.

IMiDs e inibitori del proteasoma

L'introduzione di farmaci immunomodulatori (IMiD), a partire dalla talidomide alla fine degli anni '90 e gli inibitori del proteasoma a partire da VELCADE® (bortezomib), hanno rappresentato importanti passi avanti. Improvvisamente, si potevano ottenere risposte molto più profonde e le tossicità erano molto diverse, sebbene spesso ancora impegnative come con la neuropatia.

Abbiamo appreso che lo steroide desametasone, in particolare utilizzando un regime a basse dosi (con un programma una volta alla settimana), ha migliorato i risultati complessivi ed è stato ben tollerato.

Abbiamo anche appreso che combinazioni di tre farmaci come: Velcade (bortezomib) + REVLIMID® (lenalidomide) + desametasone (VRd, un iMiD/desametasone di seconda generazione) e la combinazione di bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) (che utilizza talidomide invece di lenalidomide) ha prodotto risultati notevolmente buoni ed è diventato il nuovo standard di cura, con una sopravvivenza globale media quasi doppiamente migliorata, da 4 anni a oltre 7 anni, soprattutto se

combinata con il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).

Il melfalan ad alte dosi (usato come parte dell'ASCT) è stato il primo trattamento a produrre risposte profonde, come osservato dal Prof. Timothy John McElwain del Royal Marsden Hospital fuori Londra nel Regno Unito durante la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90. La grande delusione per il Prof. McElwain ed i suoi pazienti è stata che si sono verificate ricadute e sono state necessarie nuove terapie.

Inoltre, abbiamo appreso che la terapia di mantenimento (che era stata una preoccupazione con il melfalan a causa dei secondi tumori) ha davvero migliorato i risultati, specialmente con il trattamento Revlimid in corso con un rischio molto più basso di secondi tumori. Velcade (spesso utilizzato insieme a Revlimid) viene utilizzato anche come approccio di mantenimento, in particolare per i pazienti con risultati citogenetici a rischio più elevato su campioni di midollo osseo a causa di anomalie riscontrate in un test di ibridazione in situ fluorescente (FISH) per migliorare la durata della remissione nell'impostazione di mantenimento. In questo modo possono essere utilizzati anche altri inibitori del proteasoma.

Introduzione di nuove terapie immunitarie

L'introduzione delle terapie immunitarie è iniziata con la sperimentazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD-38 daratumumab (dara). Dopo il raggiungimento di notevoli risultati nei pazienti con mieloma recidivante/refrattario, dara è stato valutato rapidamente in tutte le situazioni di trattamento, anche come parte della prima terapia.

I risultati dello studio MAIA rappresentano un punto di riferimento o standard perché le prime remissioni superiori a 4 anni sono state ottenute in prima linea per i pazienti non eleggibili per ASCT utilizzando la combinazione di dara + Revlimid (lenalidomide) e desametasone (D-Rd). Pertanto, tre triplette sono emerse come importanti per i pazienti di nuova diagnosi: VRd, VTd e ora D-Rd. Isatuximab è anche disponibile come anticorpo monoclonale anti-CD-38 alternativo.

Regimi a quattro farmaci

Il passo successivo è stato valutare il valore aggiunto di Dara insieme a VRd o VTd o altri regimi. I risultati hanno mostrato chiari benefici con le combinazioni di quattro agenti e si attendono i risultati di studi randomizzati per determinare se i regimi Dara VRd e Dara VTd possono essere pienamente stabiliti come nuovi standard di cura.

La notevole buona notizia per i pazienti di nuova diagnosi è che la stragrande maggioranza dei pazienti risponde molto bene a questi nuovi regimi e può aspettarsi (pur anticipando risultati a lungo termine con D-Rd e VTd) prime lunghe remissioni in media nell'intervallo 7-10 anni o forse maggiore.

È importante notare gli eccezionali risultati in due studi sulla cura della Black Swan Research Initiative® (BSRI) in cui KYPROLIS® (carfilzomib) + Revlimid (lenalidomide) + desametasone (KRd, utilizzando Kyprolis invece di Velcade) più Dara (ASCENT Trial) come così come KRd + ASCT (CESAR Trial) hanno prodotto risultati eccellenti in pazienti con mieloma multiplo smoldering ad alto rischio (HR SMM) inclusi livelli elevati (60-70% o migliori) di negatività MRD (a livello da 10 a meno 6: zero su un milione di cellule del midollo osseo contate).

Questi sono passi importanti nella continua ricerca per ottenere la cura per i pazienti affetti da mieloma. Chiaramente, siamo sull'orlo del raggiungimento di questo nobile obiettivo con questi approcci combinati intensivi. Le tossicità, così come i costi sostenuti dall'uso di un numero crescente di farmaci, sono ovviamente motivo di preoccupazione.

Il ruolo imminente delle nuove terapie immunitarie

Oltre al CD 38 (un antigene sulla superficie delle cellule del mieloma), ci sono altri importanti antigeni presenti e fortemente espressi selettivamente sulle cellule del mieloma, incluso l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA). I trattamenti diretti contro BCMA si sono dimostrati molto efficaci, compresi i coniugati anticorpali farmacologici (belantamab); Cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR) (dove le cellule T immunitarie del paziente sono progettate per colpire BCMA sul mieloma) e anticorpi monoclonali bi-specifici che collegano BCMA con CD 3 sui linfociti T del paziente per potenziare l'attacco contro il mieloma.

I primi risultati nei pazienti con mieloma recidivante/refrattario sono stati molto positivi soprattutto per le cellule T CAR con tassi di risposta complessivi compresi tra il 70 e il 90% con una risposta molto profonda. Particolarmente incoraggianti sono stati i risultati dello studio CARTITUDE-1 (CAR T) con un tasso di risposta globale a 2 anni del 98%.

Uso di terapie immunitarie nelle malattie precoci

Il passo successivo naturale è valutare queste terapie molto promettenti nei pazienti in contesti precoci o anche di nuova diagnosi. Come sempre, c'è

un equilibrio tra il beneficio di alto livello atteso e le potenziali tossicità o effetti collaterali a breve o lungo termine.

Dalla storia delle terapie del mieloma, questi compromessi hanno avuto il maggiore impatto sul fatto che un nuovo approccio produca risultati migliori e duraturi. Tuttavia, c'è grande attesa che le nuove terapie immunitarie avranno un impatto importante e forse trasformeranno il trattamento del mieloma.

Sulla base dei risultati con i regimi di sperimentazione CESAR e ASCENT sopra menzionati, nel trattamento di pazienti con SMM HR, è molto ragionevole aspettarsi un impatto importante con CAR T e altre nuove terapie immunitarie in questo contesto, così come nei pazienti con nuova diagnosi mieloma multiplo (NDMM).

È particolarmente interessante considerare l'impatto di una singola infusione di cellule CAR T con o senza altre terapie. Questo ci avvicinerà a risposte profonde e sostenute a livello MRD-negativo che possono tradursi in un'eliminazione a lungo termine del mieloma o in una cura? **È troppo presto per saperlo, in Cina sono già in corso prove con l'uso di cellule T CAR per pazienti con mieloma di nuova diagnosi (con risultati molto promettenti) e sono in programma numerosi altri studi.**

Conclusione

È probabile che la terapia del mieloma stia per fare un grande balzo in avanti con l'introduzione di nuove terapie immunitarie nei pazienti con malattia precoce. **Se una singola infusione di cellule CAR T ingegnerizzate o l'uso continuo di altre terapie immunitarie possono produrre benefici duraturi, questo sarà davvero un balzo in avanti nella produzione di una remissione duratura, potenzialmente, senza la necessità di una terapia di mantenimento aggiuntiva o continua.** L'evoluzione dall'introduzione delle chemioterapie tradizionali oltre 50 anni fa può essere un risultato straordinario che tutti attendiamo con impazienza.

Questa è sicuramente una buona notizia in questi tempi difficili.