

Nieuw perspectief voor patiënten met recidief/refractair multipel myeloom

CAR-T-celtherapie kan ook bij de behandeling van multipel myeloom een aanvulling zijn op het bestaande behandelarsenaal. Een belangrijke voorwaarde hierbij is het vinden van een geschikt doelwit op de myeloomcel voor de CAR-T-cellen om aan te binden. Hier volgt een beknopt overzicht van de mogelijkheden op dit gebied. Verder vertelt prof. dr. Monique Minnema (internist-hematoloog, UMC Utrecht) meer over de huidige stand van zaken en mogelijke toekomstige implicaties van CAR-T-celtherapie bij multipel myeloom.

Ondanks de vele nieuwe behandelopties overlijden de meeste patiënten met multipel myeloom (MM) vroeg of laat als gevolg van hun aandoening. Dit maakt duidelijk waarom er behoefte is aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van therapie bij deze ziekte. CAR-T-cellen vormen een recente toevoeging aan het behandelarsenaal bij MM (en andere hematologische maligniteiten). Hierbij krijgt de patiënt lichaamseigen T-cellen toegediend die in het laboratorium zijn voorzien van een gen dat codeert voor een chimere antigeen receptor (CAR). Dat is een fusie-eiwit dat zowel een antigeen herkenkend deel bevat alsook een deel dat activering van de T-cel veroorzaakt.¹ In feite combineren CAR-T-cellen de eigenschappen van B-cellen (specifieke herkenning van antigenen) met die van T-cellen (cytotoxiciteit) in één cel. Door ervoor te zorgen dat het antigeen herkenkende deel van het fusie-eiwit een antigeen herkent dat specifiek is voor een bepaald type tumorcel, ontstaat er een geactiveerde cytotoxische T-cel die specifiek tumorcellen kan herkennen en vernietigen.

Cruciaal voor de veiligheid en het effect van de CAR-T-celtherapie is de keuze van het antigeen waartegen de CAR-T-cellen zijn gericht. Bij voorkeur komt dit antigeen in hoge mate tot expressie op de tumorcellen en niet of nauwelijks tot expressie op gezond weefsel. Dat laatste vermindert de kans op (ernstige) bijwerkingen. Bij het ontwikkelen van CAR-T-cellen voor de behandeling van MM voldoen diverse antigenen in meer of mindere mate aan deze voorwaarden.²

BCMA Zo is het 'B-cell maturation antigen' (BCMA) belangrijk voor de proliferatie en overleving van B-cellen en komt in hoge mate tot expressie op MM-cellen.³ BCMA is ook een belangrijk doelwit voor andere therapieën die worden ingezet bij MM, zoals antilichaam-geneesmiddel conjugaten, bispecifieke T-cel koppelaars ('bispecific T-cel engager', BiTE) en duo-antilichamen.⁴ Vermeldenswaardig is dat het membraangebonden BCMA door het enzym γ -secretase van het membraam losgeknipt kan worden waardoor het in de circulatie vrijkomt. Dit vrije - of 'oplosbare' - BCMA is bij MM-patiënten een negatief prognostische

**CRUCIAAL VOOR DE VEILIGHEID EN HET EFFECT VAN DE
CAR-T-CEL THERAPIE IS DE KEUZE VAN HET ANTIGEEN
WAARTEGEN DE CAR-T-CELLEN ZIJN GERICHT.
BIJ VOORKEUR KOMT DIT ANTIGEEN IN HOGE MATE
TOT EXPRESSIE OP DE TUMORCELLEN EN NIET OF
NAUWELIJKS TOT EXPRESSIE OP GEZOND WEEFSEL.**

factor. In theorie kan een hoge waarde van oplosbaar BCMA een BCMA-gerichte therapie negatief beïnvloeden door de doelgerichte therapie in de circulatie weg te vangen, nog voordat deze kan binden aan de tumorcellen.

Er zijn en worden diverse studies gedaan bij MM met CAR-T-cellen gericht tegen BCMA. Een recente meta-analyse van 20 studies onder MM-patiënten met 5-8 eerdere behandelingslijnen (n=447) laat zien dat de behandeling met BCMA-gerichte CAR-T-cellen gemiddeld een responspercentage van 84% (78%-89%) behaalt en een percentage complete respons van 43% (32%-53%).² Bij patiënten met een hoogrisico genetisch profiel was het responspercentage 68%. De mediane progressievrije overleving in de meta-analyse bedroeg 11 maanden. De overlevingscurve vertoont geen plateau hetgeen wijst op het (vroeg of laat) ontstaan van resistentie bij alle patiënten. Dit is mogelijk het gevolg van een combinatie van klonale evolutie, overleving van MM-cellen zonder BCMA-expressie en/of afname van de BCMA-expressie gedurende de behandeling. Momenteel lopen (ook in Nederland) de KarMMa- en CARTITUDE-studies met diverse BCMA-gerichte CAR-T-cellen bij patiënten met recidiverend/refractair MM.

SLAMF7 EN GPCR5D Een tweede, veelbelovend doelwit voor CAR-T-celtherapie bij MM is 'signal lymphocyte-activating molecule F7' (SLAMF7, ook wel CS1 of CD319 genoemd). SLAMF7 komt hoog tot expressie op MM-cellen, maar ook op gezonde B-, T- en NK-cellen.⁵ Dat laatste vergroot bij een behandeling met SLAMF7-gerichte CAR-T-cellen de kans op infecties. Preklinische data laten zien dat anti-SLAMF7-gerichte CAR-T-cellen effectief kunnen worden ingezet voor de behandeling van MM in muizen.⁶ Klinische studies met deze CAR-T-cellen zijn inmiddels gestart.

Tot slot blijkt 'G protein coupled receptor class 5D' (GPCR5D) in zeer hoge mate tot expressie te komen op myeloomcellen in vergelijking met andere

maligne cellen.⁷ Wel komt GPCR5D ook tot hoge expressie in haarzakjes, wat huidproblemen tot een potentiële bijwerking van GPCR5D-gerichte CAR-T-cellen maakt.

CD19 EN CD38 Naast de bovengenoemde doelwitten voor CAR-T-celtherapie zijn er nog enkele antigenen die een potentieel doelwit zouden kunnen vormen. CD19 wordt bijvoorbeeld gezien als een marker voor 'MM-stamcellen'. Studies met CD-19 gerichte CAR-T-cellen laten bij het merendeel van de MM-patiënten echter geen effect zien.² MM-cellen brengen daarnaast ook CD38 in hoge mate tot expressie. Echter, dit antigeen is niet specifiek genoeg voor MM-cellen waardoor CD38-gerichte CAR-T-cel-therapie gepaard zal gaan met forse bijwerkingen. CAR-T-cellen gericht tegen CD138 (syndecan-1) blijken in de studies niet effectief. Hoogstwaarschijnlijk speelt hierbij – anders dan bij CAR-T-celtherapie gericht tegen BCMA – de hoge mate van 'shedding' – het vrijkomen van 'oplosbare' CD138-moleculen – een rol..

DUALE CAR-T-CELLEN Naast het vinden van het optimale doelwit kunnen ook technische verbeteringen de effectiviteit van CAR-T-cellen verhogen, zoals de ontwikkeling van duale CAR-T-cellen. Dit zijn CAR-T-cellen die zijn uitgerust met gemodificeerde receptoren die gericht zijn tegen meer dan één antilichaam op de tumorcel. GC012F is zo'n duale CAR-T-cel, die zowel receptoren bevat die CD19 herkennen alsook receptoren die BCMA herkennen. De eerste resultaten hiermee werden vorig jaar gepresenteerd.⁸ Daarnaast zijn er ook CAR-T-cellen uitgerust met receptoren tegen CD38 en receptoren tegen BCMA.⁹ Tot slot, bij 'T-cells engineered to express a defined $\gamma\delta$ -T-cell receptor' (TEG's) worden CD4- en CD8-positieve $\alpha\beta$ -T-cellen van de patiënt voorzien van de receptor van een tumorreactieve $\gamma\delta$ -T-cel. Hiermee is onlangs in het UMC Utrecht een fase I klinische studie van start gegaan bij patiënten met MM of acute myeloïde leukemie.¹⁰



In gesprek met:

**Prof. dr.
Monique Minnema**

Internist-hematoloog, UMC Utrecht

Prof. dr. Monique Minnema is internist-hematoloog in het UMC Utrecht. Ze vertelt over de opkomst van CAR-T-celtherapie bij MM.

Voor welke MM-patiënten zou CAR-T-celtherapie een optie kunnen zijn?

“Ik denk niet dat CAR-T-celtherapie heel specifiek voor een bepaalde groep patiënten is. Het is een optie voor bijna elke MM-patiënt, mits deze fit genoeg is om een dergelijke zware behandeling te ondergaan. In de praktijk worden nieuwe geneesmiddelen naar aanleiding van de registratiestudie wel voor een specifieke groep geïndiceerd. Momenteel zijn dat volwassen patiënten die al eerder behandeld zijn met minimaal 3 behandelingslijnen, waaronder minstens een proteasoomremmer (zoals bortezomib, ixazomib of carfilzomib, een immuunmodulator middel (zoals lenalidomide of pomalidomide) en een anti-CD38 antilichaam (zoals isatuximab of daratumumab), en die ziekteprogressie vertoonden op de laatste behandeling. CAR-T-celtherapie wordt dus aangeraden voor patiënten die al standaardbehandelingen hebben doorlopen en nog maar weinig opties over hebben. Zelf denk ik echter dat een CAR-T-celbehandeling voor veel meer MM-patiënten geschikt zou kunnen zijn. Het valt me echter wel op dat in eerdere studies heel weinig rekening is gehouden met standaard hoogrisicokenmerken, zoals cytogenetische afwijkingen of extramedullaire ziekte. Patiënten met deze kenmerken doen het namelijk net zo goed op CAR-T-celtherapie als patiënten met een standaardrisico. Ik kan me voorstellen dat er in de toekomst dan ook studies zullen volgen die specifiek deze patiënten met hoogrisicokenmerken zullen includeren. Dit zijn dan ook patiënten die vaak snel door de standaardop-

ties heen zijn en daardoor mogelijk eerder voordeel zouden kunnen hebben van CAR-T.”

Wat zijn op dit moment de belangrijkste ontwikkelingen omtrent CAR-T bij MM?

“Er zijn momenteel twee CAR-T-producten die al heel ver ontwikkeld zijn. Voor één van die producten, idecabtagene vicleucel (ide-cel), is voor het eerst een grote groep van 128 patiënten geïncubeerd die een mooie respons vertoonden.¹¹ In deze KarMMa-studie werd gebruik gemaakt van drie verschillende doseringen, waarbij de hoogste twee doseringen tot de beste responsen leidden. Over alle verschillende doseringen werd een respons (complete respons en partiële respons) gezien bij 73% van de patiënten; een complete remissie werd gezien bij 33%. Het is dus een effectieve therapie, die myeloompatiënten die al veel behandelingen hebben doorlopen, weer een goede remissieduur kan opleveren. In tegenstelling tot CAR-T-celtherapie bij acute lymfatische leukemie (ALL) en het agressieve B-cellymfoom, is er bij MM geen plateau te zien in de progressievrije overlevingscurves. Patiënten recidiveren dus over het algemeen allemaal en de mediane PFS was in deze studie 8,8 maanden.

Met het andere middel, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), is een studie gedaan met 97 patiënten.¹² Deze CARTITUDE-1-studie heeft een korte follow-up-periode, dus het is nog lastig om te zeggen of deze patiënten langer in remissie zullen blijven. Bij deze

patiënten werd een algeheel responspercentage van circa 95% gezien, en het percentage complete responsen was 55%. De PFS-data is echter nog immatuur. Alhoewel cilta-cel dus een hoge effectiviteit vertoont, ontstaat er helaas wel bij patiënten een recidief binnen een jaar. Een mogelijke theorie om dit te verklaren is dat het aangrijpingspunt voor de CAR-T, het BCMA, na enige tijd mogelijk niet meer aanwezig is op de plasmacellen. Bij ALL is dit ook eerder gezien; er ontstaat een CD19-negatief recidief van de ziekte. Er zijn daarbij aanwijzingen dat de hoeveelheid oplosbaar BCMA in de bloedbaan voorspellend is voor het ontwikkelen van een recidief.”

Wat zijn de grootste uitdagingen bij het inzetten van CAR-T bij MM?

“De allergrootste uitdaging is de logistiek; deze is ontzettend complex. Het begint al bij de indicatie van de patiënt voor CAR-T-celtherapie. De patiënt heeft vaak progressieve ziekte en reageert niet op standaardtherapie, maar moet nog wel weken wachten op de uiteindelijke behandeling. De ziekte moet dus onder controle blijven en de patiënt mag geen infectie oplopen. Dat moet zeer nauwlettend in de gaten worden gehouden. Zo’n 10% van de patiënten met lymfoom en multipel myeloom die in aanmerking komt voor CAR-T-celtherapie en ook de lymfocytenafereze heeft ondergaan, ontvangt deze uiteindelijk niet. Dit is vaak te wijten aan de progressieve aard van de ziekte: de patiënt redt het niet tot de eindstreep. Vergeleken met lymfoom en ALL, is bij MM het risico op infecties en pancytopenieën veel groter, en ook houden deze langer aan. De toxiciteit en morbiditeit houden ook op langere termijn aan bij MM-patiënten en moeten daarom strikt gemanaged worden.”

Welke rol zal CAR-T-celtherapie volgens u in de toekomst kunnen spelen bij multipel myeloom?

“Ik denk dat CAR-T-celtherapie een grote rol zal spelen met echter wel een grote concurrent, namelijk het duale antilichaam. Duale antilichamen worden wekelijks poliklinisch toegediend en het aantrekkelijke van CAR-T is echter wel dat je eenmalig een behandeling geeft, waarna patiënten een tijdlang geen behandeling meer hoeven te ondergaan. Dit is vergelijkbaar met een stamceltransplantatie; je geeft patiënten eenmaal een zware therapie en daarna kan de patiënt jarenlang in remissie zijn. Ik verwacht dat CAR-T-celtherapie vaker zal worden ingezet bij de hoogrisicogroepen en bij jongere patiënten die minder vaak op controle willen komen of niet elke week naar het ziekenhuis kunnen komen voor een injectie

met een duaal antilichaam. Herbehandeling met dezelfde CAR-T lijkt momenteel niet mogelijk, al zie je soms wel een respons bij mensen die eerst een lagere dosis ontvingen en later een hogere dosis. Misschien zou overstappen naar een andere CAR-T nog wel een optie kunnen zijn. In de toekomst zouden we mogelijk kunnen toewerken naar een jaarlijkse toediening van de CAR-T, waarbij patiënten dan 2-3 weken worden opgenomen in het ziekenhuis en daarna 1 of 2 maanden moeten bijkomen, maar dan de rest van het jaar de ziekte onder controle hebben. Ze hebben dan alle vrijheid om te gaan en staan waar ze willen. Ik denk dat een langdurig therapievrij interval voor veel patiënten een aantrekkelijk vooruitzicht is met betere kwaliteit van leven.”

REFERENTIES

1. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;3:388-398.
2. Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34:2317-2332.
3. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA based immunotherapy. *Front Immunol* 2018;9:1821.
4. Shah N, Chari A, Scott E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia* 2020;34:985-1005.
5. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14:2775-2784.
6. Gogishvili T, Danhof S, Pommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood* 2017;130:2838-2847.
7. Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med* 2019;11:eaau7746.
8. Jiang H, Dong B, Gao L, et al. Clinical results of a multicenter study of the first-in-human dual BCMA and CD19 targeted novel platform Fast CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Virtual ASH Annual Meeting and Exposition 2020*;abstract 178.
9. Poels R, Drent E, Lameris R, et al. Preclinical evaluation of invariant Natural Killer T cells modified with CD38 or BCMA chimeric antigen receptors for multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2021;22:1096.
10. www.trialregister.nl/trial/6357
11. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021;384:705-716.
12. Madduri D et al. Cartitude-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Ge-presenteerd tijdens 2020 American Society of Hematology Annual Meeting.