

## Hæmatologisk Fase 1 – nyhedsbrev nr. 3 august 2019

Hermed en opdatering om de hæmatologiske aktiviteter i Fase 1 enheden på Rigshospitalet. 2018 var et meget travlt år, med inklusion af i alt 38 patienter i hæmatologiske fase 1 studier. Aktivitetskurven er fortsat med at stige i 2019.

Først lidt generelt om hvem vi er i Fase 1 Enheden: Den hidtidige ledende overlæge Morten Mau-Sørensen har søgt nye udfordringer og den lægelige ledelse af Fase 1 Enheden er overdraget til overlæge Kristoffer Rohrberg fra Onkologisk Klinik. Onkologerne Camilla Qvortrup og Martin Højgaard, samt hæmatologen Caroline Riley er tilkommet som fast tilknyttede afdelingslæger, og de har fortsat selskab af afdelingslæge Iben Spanggaard fra Onkologisk Klinik. Overlæge Martin Hutchings er fortsat leder af den hæmatologiske del af Fase 1 Enheden.

Vi har for nylig åbnet et spændende nyt studie. **BP41072** er et studie af et nyt lægemiddel, et bispecifikt antistof mod CD19 og 4-1BB. Der er tale om en targeteret immun-agonist til CD19-positive sygdomme, dvs. B-cellelymfomer. I prækliniske studier har antistoffet ikke demonstreret selvstændig antineoplastisk aktivitet, men sammen måde både obinutuzumab og i særdeleshed med det ovenfor nævnte CD3/CD20 antistof ses udtalt synergi. Med targetering af både CD19 og CD20, og aktivering af både CD3 og 4-1BB, er idéen at opnå en *off-the-shelf* behandling på niveau med CAR-T. Vi har på Rigshospitalet netop inkluderet den første patient i dette studie, og bliver derfor de første i verden til at give dette bispecifikke antistof til mennesker, ligesom vi var det med det bispecifikke CD3/CD20 antistof i NP30179 for godt to år siden.

Tidligere i år har vi åbnet endnu et immunterapi studie til behandling af B-NHL, nemlig Genmabs **GCT3013-01**. Der er tale om endnu et bispecifikt CD3/CD20 antistof til B-cellelymfomer, med en lidt anden opbygning end det tilsvarende antistof fra Roche, og med subcutan administration. Studiet er også åbent i Vejle. Vi har indtil videre på RH inkluderet syv patienter i dette studie og ser frem til snart at skulle præsentere foreløbige resultater.

### Øvrige protokoller:

I foråret 2019 blev der fra et fransk site rapporteret et særdeles alvorligt tilfælde af cytokin release syndrom hos en patient i netop dette studie. Det er en forventelig bivirkning, men patienten havde en række risikofaktorer, og dette ledte til lukning af protokollerne med det bispecifikke CD3/CD20 antistof med henblik på optimering af patient selektion og forebyggelse af svær CRS. Det har betydet at **NP30179**, **NP40126** og **NP38488** har været midlertidigt lukket for inklusion siden slutningen af maj måned. Amendments er indsendt, og vi forventer studierne genåbnet i oktober.

**NP30179:** Fase 1 first-in-human studie af RO7082859, et bispecifikt CD3/CD20 antistof, til behandling af patienter med relaps/refraktære CD20-positive non-Hodgkin lymfomer. Alle patienter med CD20 positive lymfomer kan indgå (ikke CLL). Studiet er midlertidigt pauseret, men dosisescalationen er afsluttet. Studiet er midlertidigt lukket for inklusion og forventes genåbnet i dosisekspansion i oktober 2019. Foreløbige resultater blev præsenteret ved ASH 2018 og ved ICML 2019, og der er også indsendt abstracts til ASH

2019.

**NP40126:** Fase 1 studie med kombination RO7082859 (bispecifikt CD3/CD20 antistof, se under NP30179) og R-CHOP til behandling af patienter med r/r FL og senere også til 1st line DLBCL. RH var første site i verden til inkludere patienter i dette studie. Studiet er midlertidigt lukket for inklusion og forventes genåbnet i oktober 2019.

**NP39488:** Fase 1 studie med kombination RO7082859 (bispecifikt CD3/CD20 antistof, se under NP30179) og PD-L1 hæmmeren atezolizumab til behandling af patienter med r/r B-cellelymfomer. Samme målgruppe som NP30179. RH var første site i verden til inkludere patienter i dette studie. Der åbner fra efteråret 2019 en arm i dette studie, hvor RO7082859 kombineret med polatuzumab vedotin (antiCD19 antistof-drug konjugat i stil med brentuximab vedotin) i stedet for atezolizumab. Foreløbige resultater indsendt til ASH 2019. Studiet er midlertidigt lukket for inklusion og forventes genåbnet i oktober 2019.

**CC-92480-MM-001:** Fase 1 first-in-human studie af CC-92480 som er Celgenes nyeste generation af IMiDs til myelomatose med særdeles lovende prækliniske data. Inkluderer aktivt patienter med late-stage, pentarefraktær myelomatose.

**SeluDex:** Fase 1-2 studie af MEK inhibitoren Selumetinib i kombination med Dexametason til behandling af patienter med relaps/refraktær RAS-muteret akut lymfoblastær leukæmi. Uklart hvornår studiet aktiveres. Studiet udføres i samarbejde med den pædiatriske Fase 1 enhed på RH, der også er ledende danske site.

**CINC424H12201:** Fase 1-2 studie til vurdering af effekt og sikkerhed ved kombination af ruxolitinib med hhv. HDM2-hæmmeren siremadlin, P-selektin antistoffet crizanlizumab, og TIM3-antistoffet MBG453, hos patienter med refraktær myelofibrose. Åbner i november 2019.

**SMR-3104:** Fase 1 studie af APO010, en recombinant Fas ligand, til patienter med relaps/refraktær myelomatose. Patienter med myelomatose og min. to tidligere behandlingslinjer (inklusive en IMiD og en proteasomhæmmer) og patienter med high-risk myelomatose ved første tilbagefald kan indgå. Inden inklusion skal patienten screenes med *drug response prediction* (DRP), hvor myelomceller oprenses til genekspressionsanalyse. Patienter på diagnosetidspunktet, ved tidligt tilbagefald efter førstelinje behandling og pt. med tilbagefald efter 2 tidligere behandling kan henvises til DRP. APO010 gives intravenøst. Foruden RH deltager også Odense i dette forsøg, der aktuelt holder pause for inklusion.

**BRF11019** studiet er lukket for inklusion, imponerende resultater indenfor hårcelleleukæmi blev præsenteret ved ASH2018. Vi har fortsat to patienter i behandling i studiet. **CITADEL-102** studiet er ligeledes lukket for inklusion, fordi Incyte har valgt at udvikle PI3K-hæmmeren indenfor andre indikationsområder end follikulært lymfom. Og endelig er **NP39461** studiet lukket for inklusion, resultaterne med behandling af refraktær DLBCL med kombinationen af venetoclax og BET-inhibitor blev præsenteret ved ICML i Lugano i juni 2018.

## Aktuelle studier:

Protokol	EuDraCT	PI	Design	Status	Indikation
MEDI4736-MM-002	2015-004831-11	Annette V	Fase 1b	Lukket for inkl.	Myelomatose
MEDI4736-MM-003	2016-001209-17	Martin	Fase 1-2	Lukket for inkl.	Myelomatose
B9991011 (Javelin)	2016-002904-15	Martin	Fase 1b	Lukket for inkl.	DLBCL
BRF117019	2012-001705-87	Martin	Basket	Lukket for inkl.	BRAF+ (MM + HCL)
CC-92480-MM-001	2017-001236-19	Annette V	Fase 1 FIH	Åben	Myelomatose
INCB 50465-102	2016-002829-11	Martin	Fase 1b	Lukket for inkl.	Follikulært lymfom
NP30179	2016-001185-28	Martin	Fase 1 FIH	Åben	B-NHL
NP39461	2017-000357-39	Martin	Fase 1	Åben	DLBCL
SMR-3104 (APO010)	2016-003019-36	Annette V	Fase 1b	Åben	Myelomatose
NP40126	2017-003648-18	Martin	Fase 1	Åben	DLBCL/FL
M15-654	2017-002099-26	Annette V	Fase 1	Åben	Myelomatose
NP39488	2017-004835-36	Martin	Fase 1	Åben	B-NHL
SeluDex	2016-003904-29	Martin	Fase 1	På vej	ALL
GCT3013-01	2017-001748-36	Martin	Fase 1 FIH	Åben	B-NHL
BP41072	2019-000416-28	Martin	Fase 1 FIH	Åben	B-NHL
CINC424H12201	2019-000373-23	Caroline	Fase 1-2	På vej	Myelofibrose

I er altid meget velkomne til at ringe eller skrive til undertegnede, hvis I har spørgsmål til de aktuelle protokoller, herunder detaljer vedrørende in- og eksklusionskriterier for åbne protokoller, eller til Fase 1 enhedens aktiviteter generelt.

Med venlig hilsen,

Martin Hutchings  
Overlæge, ph.d.

Tlf. + 45 3545 9696  
Mail: [martin.hutchings@regionh.dk](mailto:martin.hutchings@regionh.dk)

Caroline Riley  
Afdelingslæge, ph.d.

Tlf. +45 3545 6816  
Mail: [anna.caroline.riley@regionh.dk](mailto:anna.caroline.riley@regionh.dk)



Hæmatologisk og Onkologisk Klinik, Fase 1 Enheden  
Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø



[www.nextpartnership.dk](http://www.nextpartnership.dk)