

Hæmatologisk Fase 1 – nyhedsbrev nr. 2 marts 2018

Hermed en opdatering om de hæmatologiske aktiviteter i Fase 1 enheden på Rigshospitalet. 2017 var et meget travlt år, således har vores aktivitet fortsat sin eksplosive vækst: 12 hæmatologiske besøg i 2015, 80 hæmatologiske besøg i 2016 og næsten 500 hæmatologiske besøg i 2017. Der er ikke udsigt til at vi får mindre at bestille i 2018.

I sommeren 2017 blev der rapporteret alvorlig og uventet toxicitet ved behandling af myelomatosepatienter med kombination af pembrolizumab (anti-PD1) og immunmodulatorer. Det ledte til en pausering af en lang række forsøg, herunder hele den del af Celgenes FUSION-program som involverer myelompatienter. Det betød for os at MEDI4736-MM-002 (durvalumab og lenalidomid) blev lukket og at MEDI4736-MM-003 (durvalumab og daratumumab) blev sat på hold og siden også helt lukket.

De gode nyheder er der flere af: Vi har åbnet en del nye, spændende protokoller. NP30179 studiet med bispecifikt CD3/CD20 antistof til B-cellelymfomer har indtil videre hos os inkluderet 13 patienter fra Danmark og Sverige, og i marts og april 2018 bliver programmet suppleret med 2 protokoller: NP40126 hvor det bispecifikke antistof kombineres med R-CHOP, dels til r/r FL og senere til 1. linje DLBCL, og NP39488 hvor det bispecifikke antistof kombineres med PD-L1 hæmmeren azetolizumab. NP39461 har været åbent siden december og har indtil nu inkluderet tre patienter med r/r DLBCL, der får kombinationen af venetoclax og en BET-hæmmer og således opnår samtidig hæmning af BCL2 og Myc. Vi har ligesom Aarhus aktivitet Citadel-102 studiet (INCB 50465-102) til r/r FL, hvor patienterne får kombinationen af G-Benda og Incytes PI3K hæmmer. Det tre-armede Javelin studie til r/r DLBCL er nu aktiveret.

Aktuelle studier:

Protokol	EuDraCT	PI	Aktivering	Indikation
B9991011 (Javelin)	2016-002904-15	Martin	Åben	DLBCL
BRF117019	2012-001705-87	Martin	Åben	BRAF+ (MM + HCL)
CC-92480-MM-001	2017-001236-19	Annette V	SIV 2/3-18	Myelomatose
INCB 50465-102	2016-002829-11	Martin	Åben	Follikulært lymfom
MEDI4736-MM-002	2015-004831-11	Annette V	Lukket	Myelomatose
MEDI4736-MM-003	2016-001209-17	Martin	Lukket	Myelomatose
NP30179	2016-001185-28	Martin	Åben	B-cellelymfomer
NP39461	2017-000357-39	Martin	Åben	DLBCL
SMR-3104 (APO010)	2016-003019-36	Annette V	Åben	Myelomatose
NP40126	2017-003648-18	Martin	SIV 2/3-18	DLBCL/FL
NP39488	2017-004835-36	Martin	April 2018	B-cellelymfomer
M15-654	2017-002099-26	Annette V	Åben	Myelomatose
SeluDex	2016-003904-29	Martin	På vej	ALL

For detaljer vedrørende in- og eksklusionskriterier for åbne protokoller henvises til SKAs protokoloversigt, der opdateres løbende: <http://www.skaprotokoller.dk/ViewProt/SKA.aspx>

Åbne protokoller:

NP30179: Fase 1 first-in-human studie af RO7082859, et nyt 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). Stoffet er med andre ord en BiTE eller T-celleengager, der ligesom CAR-T virker ved mobilisering af direkte cytotoxisk T-cellerespons. RH er første site i verden der har behandlet patienter med dette lægemiddel. Der er indgået patienter fra alle danske regioner og fra Sydsverige. Dosiseskalaationen forventes afsluttet i 2018 og herefter følger ekspansionskohorter for DLBCL og FL.

BRF117019: Fase 1-2 basket protokol med kombination af BRAF-hæmmer og MEK-hæmmer (begge tabletter) til patienter med solide og hæmatologiske tumorer med BRAF V600E mutation. Der er en kohorte for hårcelleleukæmi og for myelomatose. Hårcelleleukæmi er stort set 100% BRAF positive, og derfor kan alle patienter inkluderes, hvis de har oplevet svigt af min. én tidligere behandlingslinje, typisk cladribine. Mutationen er mere sjælden i myelomatose (3-4% positive). Overvej protokollen ved patienter med myelomatose og svindende behandlingsmuligheder, så vil vi sende en deltagerinformation til BRAF præscreening. I skal blot sende os den underskrevne deltagerinformation, så arrangerer vi indhentning af væv og analyse. De få patienter med HCL og MM, som vi har behandlet, har haft nærmest mirakuløse respons, og ved HCL vel at mærke respons der efter 2½ år stadig er vedvarende.

SMR-3104: Fase 1 studie af APO010, en recombinant Fas ligand, til patienter med relaps/refraktær myelomatose. Fas er en af de dominerende *death receptors* og ved binding af Fas aktiveres cytotoxisk T-cellerespons og intracellulær caspase-aktivering. 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.

B9991011: Fase 1b studie med PD-L1 hæmmeren avelumab i 3 forskellige kombinationer: 1) med rituximab og utomilumab (4-1BB/CD137 agonist), 2) med utomilumab og azicitidin, og 3) med rituximab og bendamustin til patienter med relaps/refraktær DLBCL. Den mest effektive af de tre behandlingskombinationer bliver eksperimentelarm i et fase 3 studie med R-Benda eller R-GemOx i kontrolarmen.

CITADEL-102: Fase 1 studie med kombination af R-Bendamustin og en ny, potent PI3K-hæmmer (INCB050465) til patienter med relaps/refraktær follikulært lymfom. Aarhus er ledende site i DK, og foruden Aarhus deltager RH.

NP39461: Fase 1 studie med kombination af venetoclax og RO6870810, en ny Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor, til patienter med relaps/refraktær diffust storcellet B-lymfom. BET-hæmmeren gives som subcutane injektioner og venetoclax er som bekendt peroral. Rationalet gør naturligvis studiet særligt velegnet til patienter med double-hit DLBCL, men andre patienter med r/r DLBCL kan inkluderes.

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 er første site i verden til inkludere patienter i dette studie.

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.

Kommende protokoller:

NP39488: Fase 1 studie med kombination RO7082859 (bispecifikt CD3/CD20 antistof, se under NP30179) og PD-L1 hæmmeren azetoluzumab til behandling af patienter med r/r B-cellelymfomer. Samme målgruppe som NP30179.

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. Forventes aktiveret foråret 2018. Studiet udføres i samarbejde med den pædiatriske Fase 1 enhed på RH, der også er ledende danske site.

Lukkede protokoller:

MEDI4736-MM-002: Fase 1b studie med kombination af PDL1-hæmmeren durvalumab og lenalidomid/dexametason til patienterne med nydiagnosticeret myelomatose (3 grupper: 1) high-risk patienter efter HD-behandling, 2) high-risk patienter uegnede til HD-behandling, og 3) ældre patienter uegnede til HD-behandling, uafhængig af risikoprofil. Foruden RH deltager også Vejle og Odense.

MEDI4736-MM-003: Fase 1-2 studie med kombination af durvalumab og daratumumab til refraktær myelomatose. Ved progression under behandlingen kan patienter fortsætte i kohorte med samme kombination samt tillæg af pomalidomid. Foruden RH deltager også Odense i dette forsøg.

I er altid meget velkomne til at ringe eller skrive til undertegnede, hvis I har spørgsmål til de aktuelle protokoller eller til Fase 1 enhedens aktiviteter generelt.

Med venlig hilsen,

Martin Hutchings
Overlæge, ph.d.



Hæmatologisk og Onkologisk Klinik, Fase 1 Enheden
Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø
Tlf. + 45 3545 9696
Fax + 45 3545 8243
Mail: martin.hutchings@regionh.dk



www.nextpartnership.dk