

Hæmatologisk Fase 1 – nyhedsbrev nr. 1 september 2017

Fase 1 enheden på Rigshospitalet blev grundlagt i 2005 og har til formål at tilbyde eksperimentel kræftbehandling i tidlige studier med nye lægemidler til patienter der ikke har flere standardtilbud i onkologisk/hæmatologisk regi. Enheden er over årene vokset betydeligt i både størrelse og aktivitet og har nu mere end 500 henvisninger per år og til enhver tid 30-40 aktive studier, hovedsageligt *first-in-human* studier og dosiseskalationsstudier med nye lægemiddelkombinationer. Over årene har der været enkelte hæmatologiske studier i Fase 1 enheden, men fra og med foråret 2014 har samarbejdet om hæmatologiske patienter været formaliseret, således at Fase 1 enheden udgør et partnerskab mellem Onkologisk Klinik og Hæmatologisk Klinik, med fastansatte hæmatologisk trænedede behandlersygeplejersker, med daglig tilstedeværelse af både onkologiske og hæmatologiske projektsygeplejersker, og med overlæge Martin Hutchings som fast speciallæge i en stilling der er delt ligeligt mellem Hæmatologisk Klinik og Fase 1 enheden og med overordnet ansvar for de hæmatologiske fase 1 studier. Overlæge Annette Vangsted er PI for de fleste studierne indenfor myelomatose og vi håber i fremtiden også at involvere speciallæger fra andre af landets afdelinger i samarbejdet om protokollerne og patienterne. Vi er en del af det nationale NEXT samarbejde, der forventes udbygget betydeligt i de kommende år.

Antallet af hæmatologiske studier og patienter i Fase 1 enheden har nu nået et omfang der gør at vi, efter opfordring fra professor Peter Hokland, vil begynde at udsende nyhedsbreve om de igangværende og kommende studier. Vi tænker at nyhedsbrevet skal udkomme fire gange årligt.

Aktuelle studier:

Protokol	EuDraCT	PI	Aktivering	Indikation
B9991011 (Javelin)	2016-002904-15	Martin	På vej	DLBCL
BRF117019	2012-001705-87	Martin	Åben	BRAF muterede tumorer
CC-92480-MM-001		AV/MH	På vej	Myelomatose
INCB 50465-102	2016-002829-11	Martin	På vej	Follikulært lymfom
MEDI4736-MM-002	2015-004831-11	Annette V	Åben	Myelomatose
MEDI4736-MM-003	2016-001209-17	Martin	Åben	Myelomatose
NP30179	2016-001185-28	Martin	Åben	B-cellelymfomer
NP39461	2017-000357-39	Martin	På vej	DLBCL
SMR-3104 (APO010)	2016-003019-36	Annette V	Åben	Myelomatose
NP401126		Martin	På vej	DLBCL/FL
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 indtil videre henvist patienter fra alle danske regioner og der inkluderes i gennemsnit mere end en patient om måneden. 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). Hvis man har en patient med myelomatose og god almentilstand og svindende behandlingsmuligheder, så vil vi sende en deltagerinformation til BRAF præscreening. Hvis patienten giver samtykke til BRAF analyse, skal I 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 vel at mærke respons der efter 1-2 år stadig er varige.

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), som foregår ved hjælp af en knoglemarvsprøve 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.

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 i dette forsøg.

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.

Kommende protokoller:

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. Forventes aktiveret september 2017.

CITADEL-102: Fase 1 studie med kombination af R-Bendamustin og en ny, potent PI3K-hæmmer (INCB050465) til patienter med relaps/refraktær follikulært lymfom. Forventes aktiveret september/oktober 2017. 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. Forventes aktiveret oktober 2017.

CC-92480-MM-001: Fase 1 first-in-human studie af CC-92480 som er Celgenes nyeste generation af IMiDs til myelomatose. Forventes aktiveret december 2017.

NP401126: Fase 1 studie med kombination RO7082859 (bispecifikt CD3/CD20 antistof, se under NP30179) og R-CHOP til behandling af patienter med relaps/refraktær DLBCL og FL. Forventes aktiveret januar 2018.

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.

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.



Rigshospitalet

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