

Aktuelle kliniske protokoller i Danmark i 2017

Niels Abildgaard
Odense Universitetshospital

DMF/IMF seminar
Nyborg 16. November 2017

Inddeling af behandlinger

Kemoterapi og binyrebarkhormon	IMiDs	Proteasomhæmmere	Immunterapi	Andre nye lægemidler	Knoglesygdom
Alkeran (melfalan) og Prednisolon	Thalidomid	Velcade (bortezomib)	Empliciti (elotuzumab)	Panobinostat (histon-deacetylase hæmmer)	Zoledronsyre (Zometa)
Cyclofosfamid Adriamycin Bendamustin	Revlimid (lenalidomid)	Kyprolis (carfilzomib)	Darzalex (daratumumab) Isatuximab	Venetoclax (bcl-2 hæmmer) Selinexor (hæmmer af "kerne eksport protein" XPO-1)	Pamidronat (Pamifos, Aredia)
Høj dosis Melfalan med stamcelle	Imnovid (pomalidomid)	Ninlaro (ixazomib)	PD-1/PD-L1 hæmmere Vaccinationer T-celle terapi Allogen stamcelle transplantation	Vemurafenib (hæmmer af BRAF) Nelfinavir (anti-viralt middel)	Xgeva (denosumab)

Bå: Godkendte behandlinger i Danmark

Grøn: Godkendt af EMA men ikke af Danske Regioner

Rød: Under forsøg, ikke registrerede eller godkendte

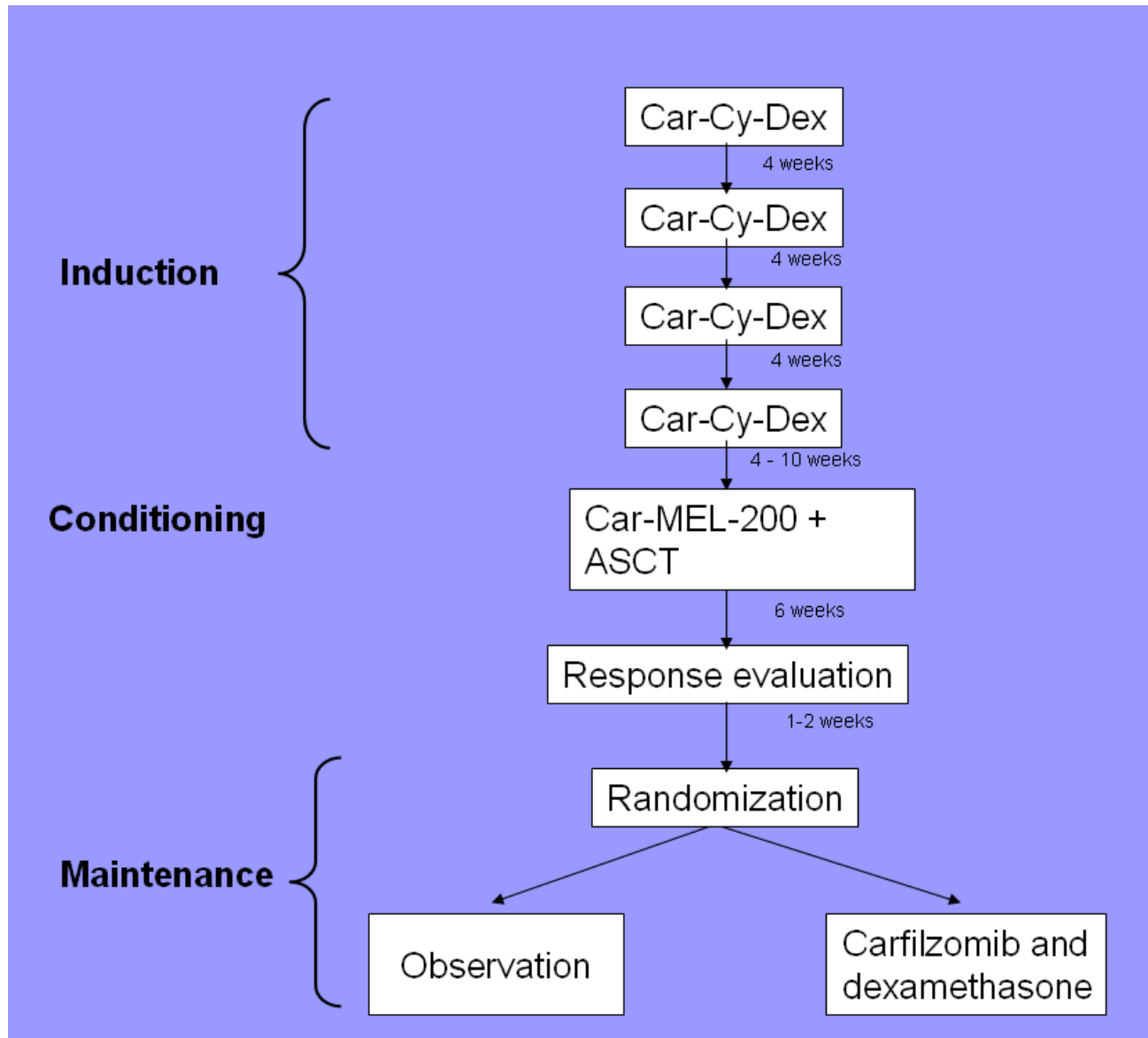
Carfilzomib (Kyprolis®)

- Ny proteasomhæmmer (=Velcade), som er mindre nerveskadende!
- Gives som drop i kombination med Dexamethason
- Kan kombineres med andre lægemidler, f.eks. Revlimid (lenalidomid) eller cyclofosfamid
- Godkendt i Danmark 2016 til behandling af tilbagefald af myelomatose i kombination med Revlimid og Dexamethason, eller Dexamethason alene

Carfilzomib protokol

- Nordisk fase 2 forsøg hos patienter med **tilbagefald af sygdom efter tidligere højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, og hvor der er planlægges ny behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.**
- Der gives carfilzomib i kombination med cyklofosamid og dexamethason efterfulgt af ny højdosisbehandling
- Efterbehandling/vedligeholdelse med carfilzomib eller ingen efterbehandling
- Deltagende afdelinger: Alle centerafdelinger: Aalborg, Aarhus, Odense, Roskilde, Herlev, Rigshospitalet

Studie design



Ixazomib (Ninlaro®)

- Ny proteasomhæmmer (=Velcade), som er **mindre nerveskadende!**
- Gives **som tabletter!**
- Godkendt i Danmark til behandling af tilbagefald i kombination med Revlimid og Dexamethason.
- **Fase 3 forsøg med vedligeholdelses behandling med ixazomib/placebo efter endt primær behandling hos ikke højdosis behandlede** — Holstebro, Aarhus, Odense, Herlev

Pomalidomid (Imnovid®)

- Nyt "tredje-generations" immunmodulerende stof, IMiD.
- 1.: Thalidomid, 2.: Revlimid/lenalidomid
- Gives som tabletter
- Godkendt i Danmark i 2014
- Fase 3 forsøg kombinationsbehandling med **Pomalidomid+Dexamethason med eller uden tillæg af Isatuximab (anti-CD38)** ved 2. eller senere tilbagefald

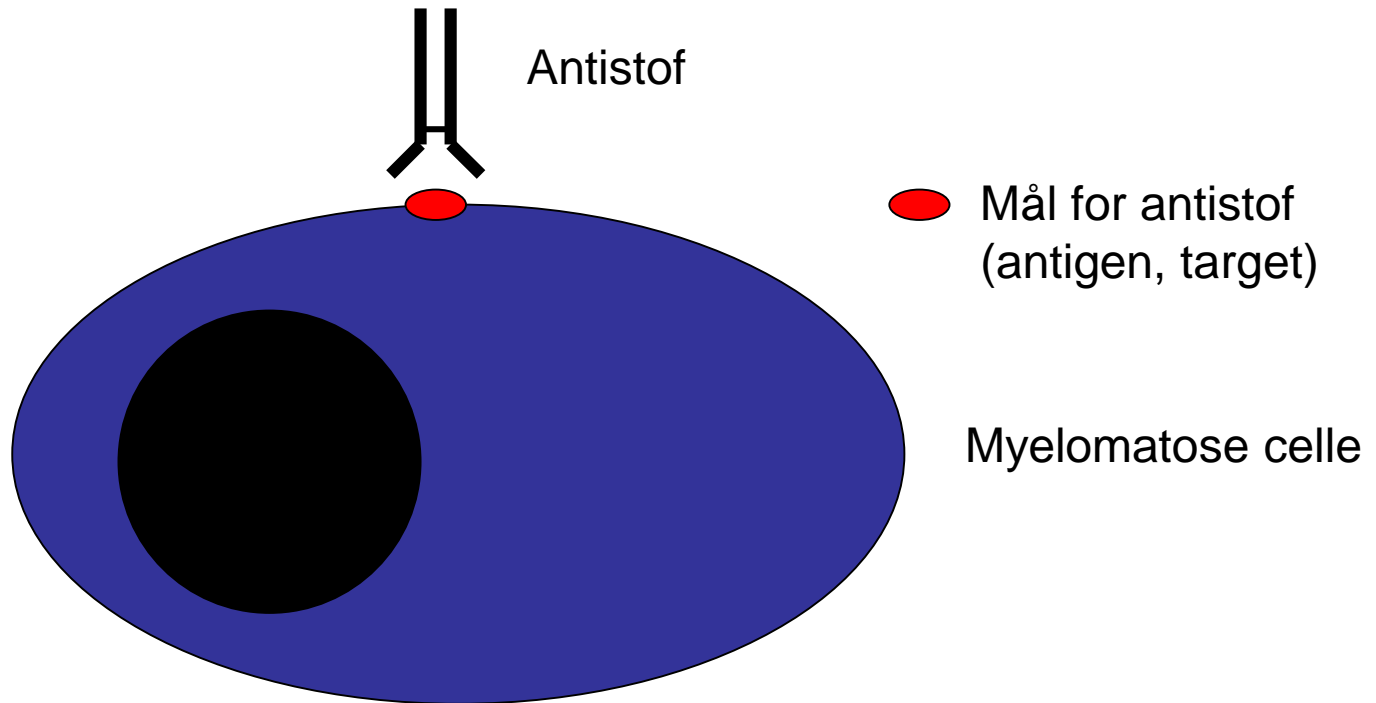
– Aalborg, Herlev

På vej 2017:

- Fase 3 forsøg **Pomalidomid-Dexamethason med eller uden Daratumumab (anti-CD38)** ved 2. eller senere tilbagefald

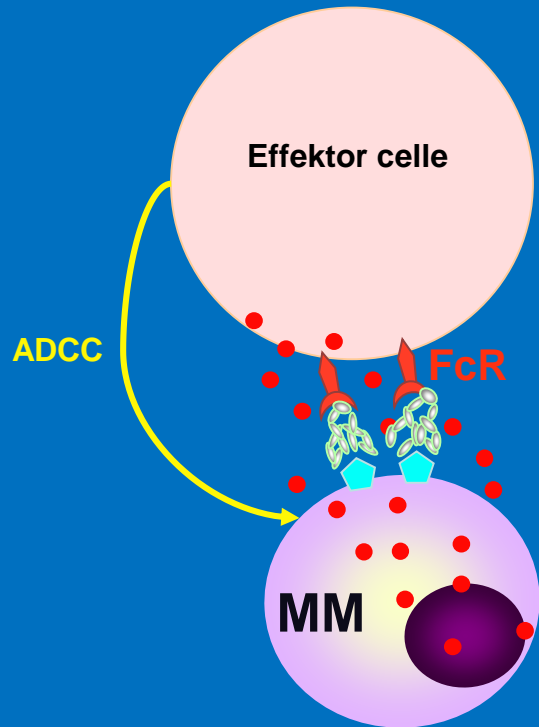
- Vejle, Odense

Antistof behandling



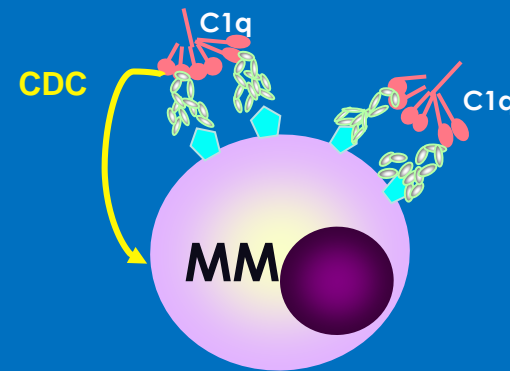
Virkningsmekanismer ved behandling med antistoffer

Antistof-afhængig celle-medieret drab (ADCC)



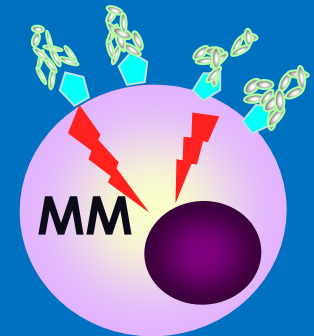
- ADCC udløses af interaktion mellem antistof bundet til kræftcelle og receptorer (Fc-receptorer) for antistoffer på immunceller (neutrofile, makrofager, naturlige dræber celler (NK-celler))
- → kræftcellerne "spises" af makrofager eller "opløses" af NK celler

Komplement-afhængig celle-drab (CDC)



- Komplement faktorer (C1q) er små proteiner i serum som ved "aktivering" kan udløse celledrab
- → udløser en enzym-kaskade med aktivering af toksiske komplement faktorer, specielt C3b
- → kræftcellen dræbes ved opløsning af cellemembranen

Celle-drab (apoptose) eller væksthæmning via påvirkning af signalveje i cellen



- Direkte påvirkning af kræftcellen via aktivering af signalveje ind i cellen

Daratumumab (Darzalex®)

- Antistof rettet direkte mod myelomatosecellerne (CD38). Gives som **drop**.
- Godkendt i Danmark til **behandling af tilbagefald af sygdom i kombination med Revlimid eller Velcade, eller som enkeltstof.**

LUKKEDE STUDIER:

- Fase 3 med **første-linje behandling med Revlimid og Dexamethason med eller uden Daratumumab hos ældre**, der ikke er kandidater for højdosis behandling med stamcellestøtte
- **Daratumumab i drop ELLER subcutan** (indsprøjtning i hud)

Daratumumab (Darzalex®)

På vej ultimo 2017:

- **Daratumumab ved smoldering myelomatose**
- Fase: **Dara s.c.** hver 4. uge eller ingen behandling (standard)
 - Aalborg, Aarhus, Odense, Rigshospitalet
- **Daratumumab i kombination med Venetoclax (bcl-2 hæmmer)**
- Fase 1-2: Venetoclax i komb med Dara iv, Dexamethason med eller uden Velcade.
- Tilbagefald af myelomatose
 - Aarhus, Vejle, Odense, Rigshospitalet

Isatuximab

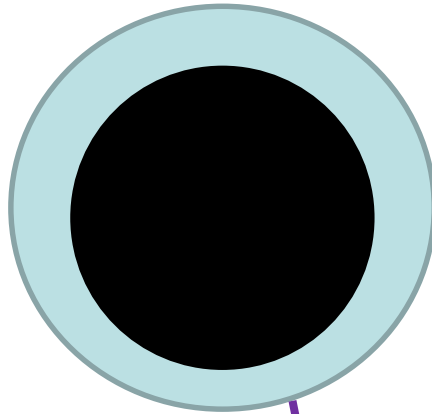
På vej ultimo 2017:

- Fase 3: Velcade-Revlimid-Dexamethason (VRD) med eller uden tillæg af Isatuximab hos nydiagnosticerede ældre, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte

- Aalborg, Aarhus, Odense

Immunterapi rettet mod PD-1/PD-L1

Celledræbende T-celle



Antistof



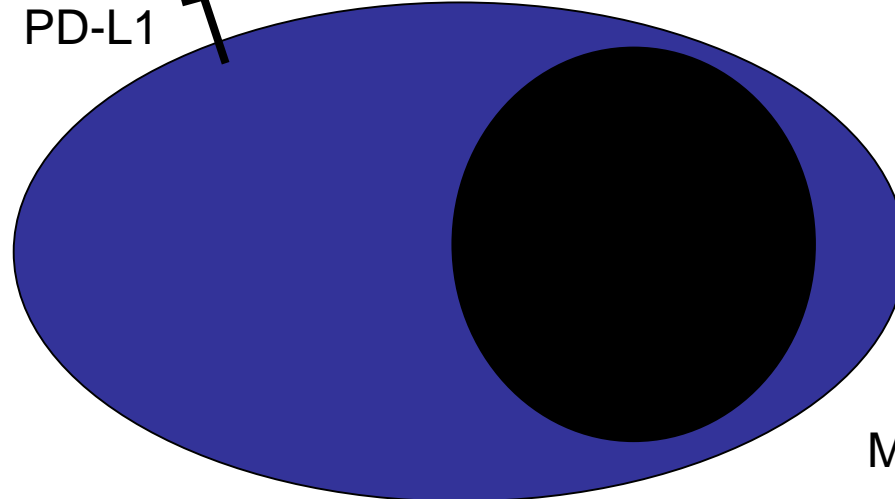
Rettet mod enten
PD-1 eller PD-L1

PD-1



PD1/PD-L1 sammenkobling "slukker" dræbersignal

PD-L1



Myelomatose celle

Antistof behandling rettet mod PD-1/PD-L1

- Vist høj effekt ved modermærke kræft og nu også resultater ved andre kræftformer, herunder lungekræft, blærekræft
 - **Durvalumab**
 - **Nivolumab**
 - **Atezolizumab**
 - **Pembroluzumab**
- Potentiale for god effekt ved myelomatose, idet stimulation af immunforsvaret kan hæmme sygdommen (f.eks. via IMiDs)
- Største risiko er overaktivering af immunsystemet – herunder f.eks. at aktivere ”gigtsygdomme”. Raske celler udtrykker også PD-L1

Durvalumab (anti-PD-L1)

- Fase 1 / 2 i kombination med Revlimid hos ældre nydiagnosticerede eller som efterbehandling hos yngre efter højdosis
 - Rigshospitalet, Vejle, Odense
- MEN **STUDIET LUKKET** af FDA pga uventede dødsfald
- Fase 2 i kombination med Daratumumab hos patienter med mere end 2 tidligere behandlinger
- **INKLUSION PÅ STANDBY**
- Aktiv behandling pågår, men lukket for inklusion
 - Odense, RH

Nivolumab (anti PD-1)

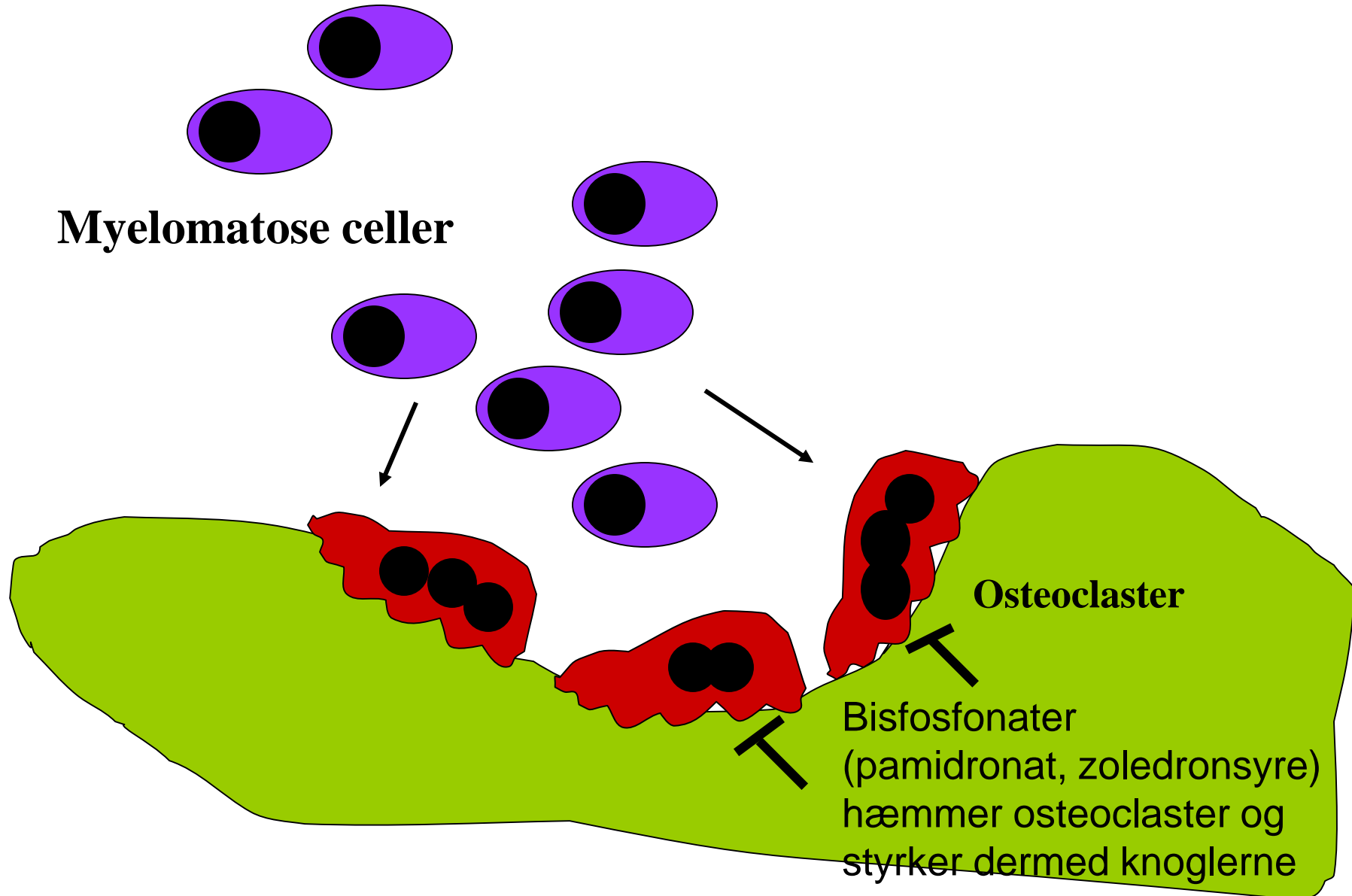
- Fase 3 **Pomalidomid med eller uden Nivolumab (med eller uden Elotuzumab)** hos patienter med tilbagefald af myelomatose, som har modtaget mindst 2 tidligere linjer behandling
- **INKLUSION PÅ STANDBY**
 - Aarhus, Odense

Andre nye stoffer i Fase 1 studier

- BRAF hæmmer, **Vemurafenib** og **MEK-hæmmer**, ved BRAF muteret MM (RH)
- Ny IMID, **CC-92480** (RH)
- **APO-010**, en hæmmer af Fas ligand signalvejen (RH, Odense)
- **Venetoclax, cobimetinib** (MEK hæmmer) og **atezolizumab** (Odense, RH)
- E-selectin hæmmer, **GMI-1271**, i kombination med **pomalidomid** (Vejle)

Kendte lægemidler i nye klæder

Knoglesygdommen ved myelomatose skyldes især øget afkalkning af knoglevævet



Forebygge knoglebrud og smerter

- **Zoledronsyre/Zometa** gives som standard en gang om måneden i 2 år
- Er det bedre at fortsætte behandlingen efter 2 år?
- Kan vi forudsige hvilke patienter som er i størst risiko for at få knoglebrud og dermed har størst glæde af at fortsætte behandlingen? – der måles affaldsprodukter fra knoglerne i blodet

- Deltagende afdelinger: Næsten alle hæmatologiske afdelinger

Nye studier

- Meget positiv vækst i antallet af nye studier
- Medfører tidligere tilbud om behandling med nye lægemidler til danske patienter
- Flere "tidlig fase" studier, altså helt nye lægemidler til eksperimentel behandling

