

Fase 1/2-studies bij non-hodgkin-lymfomen, hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie

Phase 1/2 studies in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia

prof. dr. A. Hagenbeek¹, dr. M. Chamuleau², dr. G.W. van Imhoff³ en prof. dr. M.J. Kersten¹,
namens de LLPC/HOVON-werkgroep

Samenvatting

De doelstelling en werkwijze van de recent opgerichte HOVON/LLPC Fase 1/2 Werkgroep wordt beschreven. Langs deze weg komen continu nieuwe middelen beschikbaar voor patiënten met alle subtypen non-hodgkin-lymfomen, hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie die faalden op de reguliere behandeling. Namen van deelnemende centra en e-mailadressen van de hematologen aldaar worden vermeld om snelle communicatie te bevorderen met verwijzende hematologen in het land. (*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:347-9)

Summary

The goal and mode of action of the recently established HOVON/LLPC Phase 1/2 Working Group is described. Through this group the latest new drugs become available for patients with non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia who failed regular treatment. Names of participating centers and e-mail addresses of hematologist are provided to fasten the communication with referring hematologists all over the country.

Inleiding

Vanuit de behoefte om nieuwe medicijnen tegen non-hodgkinlymfomen (NHL; van T- en B-celorigine), hodgkinlymfoom (HL) en chronische lymfatische leukemie (CLL) snel beschikbaar te maken voor patiënten in Nederland werd in oktober 2009 het Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium (LLPC) opgericht. Dit gebeurde onder auspiciën en met een startsubsidie van het Van Vlissingen Lymfoom Fonds op het landgoed Lunenburg te Langbroek van wijlen Paul Fentener van Vlissingen. Vrijwel alle UMC's en het NKI-AvL waren vertegenwoordigd. In plaats van fase 1/2-studies tot dan toe uitgevoerd in individuele centra werd afgesproken gezamenlijk vroegklinische studies uit te voeren met voor de hand liggende voordelen.

Vanaf november 2011 opereert LLPC als werkgroep binnen HOVON. Via het uitgebreide netwerk dat de werkgroepleden met talrijke biotechbedrijven in de Verenigde Staten, Europa en Japan onderhouden, werden vele nieuwe medicijnen de afgelopen jaren in studies opgenomen. Dit gebeurt in vroegklinische studies bij patiënten bij wie de reguliere behandeling heeft gefaald. Tot nu toe zijn dit 'industry sponsored trials', maar de werkgroep staat ook open voor 'investigator-initiated'-studies.

In fase 1-studies (vaak volgens het dosisescalatie-principe) wordt het bijwerkingenprofiel van de nieuwe middelen geëxtrapoleerd (soms voor het eerst bij de mens toegepast) en op grond daarvan wordt de optimale dosis/

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A. Hagenbeek, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 088 755 77 69, e-mailadres: a.hagenbeek@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, fase 1/2-studies, hodgkinlymfoom, HOVON/LLPC-Werkgroep, non-hodgkinlymfoom

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin lymphoma, HOVON/LLPC Working Group, non-Hodgkin lymphoma, phase 1/2 studies

Leden LLPC/HOVON-werkgroep

Erasmus MC, Rotterdam: Lugtenburg (*p.lugtenburg@erasmusmc.nl*), Doorduijn (*j.doorduijn@erasmusmc.nl*), De Jong (*c.n.dejong@erasmusmc.nl*) en Lonergeran (*s.lonergeran@erasmusmc.nl*).

Radboudumc, Nijmegen: Stevens (*wendy.stevens@radboudumc.nl*) en Hess (*corine.hess@radboudumc.nl*).

UMCG, Groningen: Nijland (*m.nijland@umcg.nl*) en Van Meerten (*t.van.meerten@umcg.nl*).

NKI-AvL, Amsterdam: De Boer (*j.d.boer@nki.nl*), Kerst (*j.kerst@nki.nl*) en Van Tinteren (statistiek; *h.v.tinteren@nki.nl*).

VUmc, Amsterdam: Chamuleau, (vice-voorzitter; *m.chamuleau@vumc.nl*), Zijlstra (*j.zijlstra@vumc.nl*) en De Jong (pathologie; *d.dejong2@vumc.nl*).

Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: Vos (*jm.vos@antoniusziekenhuis.nl*) en Koene (*h.koene@antoniusziekenhuis.nl*).

LUMC, Leiden: Veelken (*j.h.veelken@lumc.nl*).

UMCU, Utrecht: Minnema (*m.c.minnema@umcutrecht.nl*) en Mous (*r.mous@umcutrecht.nl*).

MUMC, Maastricht: Schouten (*harry.schouten@mumc.nl*) en Van der Poel (*marjolein.vander.poel@mumc.nl*).

AMC, Amsterdam: Kater (*a.p.kater@amc.uva.nl*), Kersten (secretaris; *m.j.kersten@amc.uva.nl*), Tonino (*s.h.tonino@amc.uva.nl*), Spiering (*m.spiering@amc.uva.nl*) en Hagenbeek (voorzitter; *a.hagenbeek@amc.uva.nl*).

het optimale behandelregime vastgesteld. Dit wordt gevolgd door fase 2-studies waarin met de vastgestelde veilige dosis de werkzaamheid van het medicijn in kaart wordt gebracht. Bij gebleken effectiviteit kan dit worden gevolgd door prospectieve gerandomiseerde fase 3-studies uitgevoerd in de HOVON-Lymfoom- of CLL-werkgroep, waarvan de LLPC/HOVON-werkgroepleden tevens lid zijn. Een goede aansluiting met minimale vertraging dus. Op deze wijze wordt in ons land de gehele keten in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen bovengenoemde ziektes doorlopen: van 'first-in-man'-toepassing tot en met het positioneren van een nieuw medicijn in de routinebehandeling.

Werkwijze van de LLPC/HOVON-werkgroep

Als een van de leden door een biotechbedrijf wordt benaderd of zelf tijdens bijvoorbeeld internationale contacten tijdens ASH, EHA of adviesraadbijeenkomsten een studievoorstel krijgt, wordt er op korte termijn een telefonische vergadering belegd met vertegenwoordigers uit alle deelnemende centra. Aan de hand van een '2-page outline' van de studie wordt besproken of de werkgroep geïnteresseerd is in de studie, of de studie geschikt is voor de Nederlandse situatie, hoeveel centra willen/kunnen meedoen en wie de landelijke 'principal investigator' (PI) is. Bij een positief besluit koppelt de PI dit terug naar het betreffende bedrijf en kan de studie worden opgezet. De PI is namens de werkgroep de contactpersoon voor het ontwikkelen van de logistiek van de studie, contractonderhandelingen met het

betreffende bedrijf (de studies zijn kostendekkend) en indiening bij zijn/haar METC. Per studie wordt vastgesteld van welke expertise, beschikbaar in de werkgroep, gebruik zal worden gemaakt, zoals datamanagement, datamonitoring, statistische ondersteuning, farmacokinetisch onderzoek, centrale beoordeling van beeldvorming en pathologie enzovoort. Er is immers in vrijwel alle studies sprake van aanvullend klinisch-wetenschappelijk onderzoek om zo veel mogelijk te leren over een nieuwe behandelmethode. Gestreefd wordt de studies evenwichtig/geografisch over het land te verspreiden. Als niet alle centra aan een bepaalde studie deelnemen, worden door deze instituten patiënten naar de wel betrokken ziekenhuizen verwezen.

Er wordt gestreefd naar een periode van 3 maanden tussen de ontvangst van een compleet studieprotocol en het invoeren van de eerste patiënt in de studie. Snelheid bij de implementatie van een studie en met name centrale beoordeling door 1 METC maakt de werkgroep aantrekkelijk voor biotechbedrijven. Sommige studies worden exclusief door de werkgroep uitgevoerd, andere als deelnemer in internationaal verband.

De werkgroep vergadert 4 keer per jaar. Dan wordt de voortgang van de activiteiten besproken die worden gerapporteerd tijdens de landelijke HOVON-bijeenkomsten.

Studies tot nu toe

Vele nieuwe medicijnen werden de afgelopen jaren in studie aangeboden door zowel de grote als de kleinere biotechbedrijven. De werkgroep ontvangt voortdurend

Tabel 1. Overzicht van huidige en geplande studies.**Huidige studies**

GO27878-studie (Cavalli-studie): een fase 1b/2- open-label studie ter evaluatie van de veiligheid en de farmacokinetiek van GDC-0199 (ABT-199) in combinatie met rituximab (R) of obinutuzumab (G) plus cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP) bij patiënten met B-cel-non-hodgkinlymfoom (NHL) en DLBCL.

CC-122 NHL-001: een fase 1b- open-label studie naar de veiligheid en werkzaamheid van CC-122 in combinatie met obinutuzumab (GA101) bij patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en indolent non-hodgkinlymfoom.
Let op: de studie is sinds augustus 2016 niet meer open voor diffuus grootcellig B-cellymfoom.

CARINA (protocol 54767414LYM2001): een open-label fase 2-studie naar de werkzaamheid en veiligheid van daratumumab bij gereciveerd of refractair mantelcellymfoom, diffuus grootcellig B-cellymfoom en folliculair lymfoom.
Let op: de groep voor diffuus grootcellig B-cellymfoom is met ingang van 26 februari 2016 tijdelijk gesloten in verband met het voltooien van de inclusie van het eerste deel.

Geplande studies

ACE LY-001: een fase 1/2- 'proof-of-concept'-studie van de combinatie van ACS-196 en ACS-319 bij patiënten met B-celmaligniteiten.

MEDI4736-NHL-001: een fase 1/2-, open-label, multicentrumstudie om de veiligheid en verdraagbaarheid van durvalumab (anti-PD-L1-antilichaam) te beoordelen als monotherapie en in combinatietherapie bij patiënten met lymfoom en chronische lymfatische leukemie.

CUDC-907-201: open-label, fase 2-studie om de werkzaamheid en veiligheid van CUDC-907 te evalueren met en zonder rituximab bij patiënten met recidief/refractair MYC-veranderd diffuus grootcellig B-cellymfoom.

verzoeken van bedrijven om hun nieuwe medicijnen op te nemen in studies. Het betreft verschillende signaaltransductieremmers en andere 'smart molecules', nieuwe (bispécifieke) antilichamen, 'antibody-drug-conjugates', immuunmodulatoren, 'immune checkpoint inhibitors' en - binnenkort - CAR-T-cellen (gentherapie), BiTE-antilichamen enzovoort. In *Tabel 1* staat een overzicht van de open en geplande studies. Dit overzicht is ook te vinden op de HOVON-website, onder LLPC-werkgroep. Hier vindt u ook de gesloten studies. Deze staan tevens vermeld bij de afzonderlijke ziektebeelden (NHL, HL en CLL).

Hoe kunnen patiënten meedoen aan fase 1/2-studies?

Patiënten kunnen door alle hematologen worden verwezen naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis dat aan de gewenste studie deelneemt. Op de HOVON-website staat uitvoerig vermeld voor welke ziektebeelden studies open zijn, wat de in- en exclusiecriteria voor deelname zijn en welke ziekenhuizen in een bepaalde studie par-

ticiperen, inclusief de namen van de betrokken hematologen. In het kader staat een overzicht van de leden van de LLPC/HOVON-werkgroep afkomstig uit de 10 deelnemende ziekenhuizen, inclusief hun e-mailadressen. Zij kunnen te allen tijde worden geraadpleegd over eventuele deelname van een patiënt aan een specifieke fase 1/2-studie. De activiteiten van de werkgroep zijn tevens bekend bij patiëntenvereniging Hematon. Dit stelt patiënten in de gelegenheid ook zelf met hun behandelend hematoloog te overleggen om aan een studie deel te nemen.

Ten slotte

De LLPC/HOVON-werkgroep groeit en dat heeft in de eerste plaats te maken met de toenemende verwijzing van patiënten naar de deelnemende centra. Er is een belangrijke stap gezet voor de patiënt in Nederland om toegang te krijgen tot nieuwe medicijnen, met vaak verrassende perspectieven.

Ontvangen 7 oktober 2016, geaccepteerd 20 oktober 2016.