

Haalbaarheidsstudie om het optimale adjuvante combinatieschema van ipilimumab met nivolumab bij resectabele stadium III-melanoompatiënten vast te stellen (OpACIN)

Gepubliceerd: 19-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Doel van het onderzoek is om de toxiciteit, haalbaarheid en immuunactiverende capaciteit van kortdurend neo-adjuvant en adjuvant ipilimumab gecombineerd met nivolumab te bepalen. Daarnaast worden secundair de relapse free survival (RFS), late...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie om het behandelingschema bij melanoompatiënten vast te stellen (OpACIN)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, zie G2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvant, ipilimumab, melanoom, nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat zal de verandering van de neo-antigeen-specifieke T-cel respons in het tijdsinterval pre- tot post-adjuvante therapie in het perifere bloed zijn. Hiervoor zal de immunogene mutatiebelasting van melanoom van elke patiënt worden bepaald door middel van DNA en RNA sequentie van de baseline biopten (3x14g, 5 ug DNA tumor). Proteasomale degradatie en peptide presentatie in HLA zal worden voorspeld in silico. MHC-tetrameer kleuring met de voorspelde peptiden wordt uitgevoerd zoals eerder beschreven.

Daarnaast zal het effect van de behandeling op intratumorale T-cellen geanalyseerd om beter inzicht te verkrijgen in het werkingsmechanisme van de behandeling. Bepaalde neo-antigeen-specifieke T cellen worden geanalyseerd met betrekking tot hun fenotype en immunologische functie (intracellulaire cytokinekleuring, lytische functie zoals bepaald door CD107 kleuring en co-cultuur met APC van het verwante antigeen).

Veiligheid en haalbaarheid zoals gemeten aan de hand van SUSAR's en de naleving van de termijnen in het onderzoeksprotocol.

Secundaire uitkomstmaten

RFS, volgens RECIST 1.1 criteria.

Hoeveelheid en soort bijwerkingen, en late bijwerkingen

Correlatie tussen RFS en de delta van de omvang en/of de breedte van de neo-antigeen T-cel populatie

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van nivolumab en ipilimumab, het vergelijken van de twee verschillende behandelingsgroepen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

T-cel-checkpoint blokkade door anti-CTLA en / of anti-PD1 is momenteel de meest veelbelovende therapie in een vergevorderd stadium melanoom op de lange termijn om ziektevoordeel te induceren of zelfs te genezen. Vooral de combinatie van ipilimumab en nivolumab geeft een verhoogde respons. Dit roept de vraag op of ipilimumab en/of nivolumab ook standaardtherapie in adjuvante behandeling van melanoom zou kunnen worden. Ipilimumab is getest met veelbelovende resultaten in fase III-melanoom, maar door de korte follow-up tijd (mediaan 3 jaar) tot nu, kunnen er geen gegevens voor wat betreft overleving worden geanalyseerd of gerapporteerd. Deze resultaten worden verwacht in 2016.

In tegenstelling tot chemotherapeutische benaderingen hangen immunotheapeutische benaderingen af van voldoende activering van het immuunsysteem. Om volledig te activeren moeten T-cellen twee signalen krijgen. Het eerste signaal wordt door de interactie van het (tumor) antigeen gepresenteerd in de major histocompatibility complex (MHC) op de antigeen presenterende cel (APC) aan de T-cel receptor (TCR) van de T-cel (signaal 1). Tegelijkertijd moduleren een groot aantal co-remmende en co-stimulerende interacties - zogenaamde T cel checkpoints - wat resulteert in TCR - pMHC interactie. Antilichamen gebaseerde interferentie met de T-cel checkpoints CTLA-4 en PD-1 heeft aangetoond dat tumor-specifieke T celresponsen verbeteren en resulteren in een significant klinisch voordeel bij patiënten met melanoom en andere kankers.

De ontdekking dat T cel checkpoint inhibitie van de grootste waarde is op het tijdstip van TCR triggering, heeft potentieel belangrijke gevolgen voor het gebruik van antilichamen gericht checkpoint als adjuvante therapieën. Vooral als de hoeveelheid antigen dat voor dit signaal 1 kan zorgen, correleert met de tumorload, dan verwachten wij dat adjuvante immunotherapie het meest efficiënt zal zijn als het al voor de chirurgie gestart wordt.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om de toxiciteit, haalbaarheid en immuunactiverende capaciteit van kortdurend neo-adjuvant en adjuvant ipilimumab gecombineerd met nivolumab te bepalen. Daarnaast worden secundair de relapse free survival (RFS), late bijwerkingen, farmacokinetiek en farmacodynamiek, en de correlatie RFS en veranderingen in neo-antigenspecifieke T-celrespons bepaald.

Onderzoeksopzet

Dit is een 2-armige fase Ib haalbaarheidsonderzoek waarin 20 patiënten behandeld worden met de combinatie ipilimumab+nivolumab, adjuvant of gesplitst neo-adjuvant toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Resectabele stadium III melanoompatiënten met palpabele lymfklieren, naïef voor CTLA-4 / PD-1 / PD-L1 immunotherapie, hetzij na chirurgie voor 12 weken behandeld met de combinatie van ipilimumab + nivolumab of een gespleten design voor 6 weken vooraf operatie en 6 weken na de operatie (10 patiënten per arm. Onderzoeksbehandeling: Ipilimumab 3 mg / kg q3wks, Nivolumab 1 mg / kg q3wks Lab testen (incl. PBMC, serumcollectie) zal worden uitgevoerd tijdens screening, bij aanvang, direct na de operatie, op de aangegeven tijdstippen tot week 18, en vervolgens elke drie maanden. Tumorbiopsieën / materiaal collectie bij aanvang en tijdens de operatie. CT-scans bij aanvang, week 6 (alleen neo-adjuvante arm), week 18, en vervolgens elke 3 maanden tot 3 jaar. PBMC, serumcollectie en tumorbiopsieën zullen ook worden afgenomen bij progressieve ziekte.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel is er geen standaard adjuvante therapie voor patiënten met stadium III melanomen. Postoperatieve radiotherapie wordt vaak toegepast, omdat is aangetoond dat het marginaal een betere lokale ziektebestrijding geeft, maar voordeel op RFS of totale overleving (OS) wordt in deze hoogrisicopopulatie niet bereikt. Hoge dosis interferon is momenteel de enige systemische therapie voor de adjuvante behandeling van melanoom, en dat is goedgekeurd in sommige landen. Echter het overlevingsvoordeel (twee van drie meta-analyses vinden OS voordeel) is twijfelachtig en ernstige toxiciteit heeft geleid tot het feit dat interferon geen algemeen aanvaarde adjuvante behandeling in Europa meer is. Adjuvante systemische immunotherapie met ipilimumab is de enige behandeling tot nu toe om de RFS in stadium III melanoom te verbeteren. Echter, er is tot nu toe geen voordeel in OS gezien (mogelijk te wijten aan de korte follow-upperiode) en de toxiciteit was hoog, vooral wanneer het vaker wordt gegeven dan vier kuren van ipilimumab (12 weken). De deelnemers aan deze studie zullen worden blootgesteld aan twee immunotherapeutische agentia (ipilimumab en nivolumab) waarvan bekend is dat ze immuungerelateerde bijwerkingen veroorzaken wanneer ze samen gecombineerd worden. Echter, deze blootstelling beperkt zich tot 4 kuren(12 weken) in

totaal.

Daarnaast kunnen patiënten in dit onderzoek niet worden behandeld met lokale radiotherapie, waardoor het risico van verminderde lokale tumorcontrole hoog is**. Gezien het feit dat lokale bestraling alleen de lokale tumorcontrole verbetert, maar niet de RFS of OS, kan deelnemen aan dit onderzoek een mogelijkheid bieden voor een verlengde ziektevrije overleving. Dit is gebaseerd op een prospectieve fase 3-studie in stadium III melanoompatienten waaruit bleek dat de combinatie van ipilimumab met nivolumab verbeterde responsen laat zien wanneer vergeleken met ipilimumab alleen in de stadium IV melanoompatienten.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Volwassenen die ten minste 18 jaar oud zijn

- World Health Organization (WHO) Performance Status 0 of 1
- Histologisch bevestigde stadium III gemetastaseerd melanoom van de huid, palpabele lymfkliermetastasen and geen eerdere of actieve in-transit metastasen in de afgelopen 6 maanden.
- Patiënt bereid om 3 maal tumorbiopsieën te ondergaan tijdens de screening en in geval van progressie van de ziekte
- Niet eerder behandeld met immunotherapie gericht tegen CTLA-4, PD-1 of PD-L1
- Geen immunosuppressieve medicatie binnen de 6 maanden voorafgaande aan de studie
- Aanwezigheid van ten minste twee van de gedefinieerde HLA allelen
- Laboratoriumwaarden moeten bij screening voldoen aan de volgende criteria: WBC $\geq 2.0 \times 10^9 / L$, Neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9 / L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 / L$, Hemoglobine ≥ 5.5 mmol / L, Creatinine $\leq 1.5 \times ULN$, AST $\leq 1.5 \times ULN$, ALT $\leq 1.5 \times ULN$, Bilirubine $\leq 1.5 \times ULN$
- normale LDH
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten geschikte methode (n) van anticonceptie te gebruiken. WOCBP dient een adequate methode om zwangerschap te vermijden gedurende 23 weken (30 dagen plus vijf halfwaardetijden van nivolumab) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest (minimale gevoeligheid 25 IU / L of equivalente eenheden van HCG) binnen de 24 uur voorafgaand aan het starten van ipilimumab + nivolumab
- Mannen die seksueel actief zijn met een WOCBP moet een anticonceptiemethode gebruiken met een failure rate van minder dan 1% per jaar gebruiken. Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP zal worden geïnstrueerd om zich te houden aan anticonceptie voor een periode van 31 weken na de laatste dosis onderzoeksproduct
- Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd (dat wil zeggen, die na de menopauze of chirurgisch steriel) evenals azoospermic mannen hebben geen anticonceptie nodig

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met op afstand gemetastaseerd melanoom
- Patienten met een actieve auto-immuunziekte of in het verleden een auto-immuunziekte, of in het verleden een syndroom dat vereiste systemische steroïden of immunosuppressiva, met uitzondering van patiënten met vitiligo of verholpen kindertijd astma / atopie
- Voorafgaande behandeling met CTLA-4 of PD-1 / PD-L1 gerichte immunotherapie
- Radiotherapie voorafgaand of na de operatie binnen deze studie
- Patiënten zullen worden uitgesloten als zij positieve testen voor hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBV sAg) of hepatitis C virus ribonucleïnezuur (HCV antilichaam) of aanwijzingen op een acute of chronische infectie

- Patiënten zullen worden uitgesloten als zij in het verleden positief getest zijn voor het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) of bekend zijn met acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
- Allergieën en Bijwerking
 - bekend met allergie voor de behandeling
 - bekend met ernstige overgevoeligheidsreactie voor monoklonale antilichamen
- Onderliggende medische aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de toediening van de behandeling gevaarlijk maken of het interpreteren van de toxiciteit bemoeilijken;
- ziekte waarvoor het gebruik van immunosuppressieve medicatie, of immunosuppressieve doses van systemische of absorbeerbare lokale corticosteroïden nodig is;
- Het gebruik van andere experimentele geneesmiddelen 30 dagen en 5 halfwaardetijden vooraf aan het starten van de studie
- Zwanger of borstvoedinggevend

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-08-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nivolumab
Generieke naam:	nivolumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy

Generieke naam: ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-004764-38-NL
CCMO	NL51280.031.14