

Immuno-modulatie door de combinatie van ipilimumab en nivolumab neoadjuvant aan chirurgie bij hoofd hals kanker in een vergevorderd stadium (IMCISION), een fase-Ib/II studie.

Subtitel: Hypoxie als een determinant voor het effect van nivolumab met of zonder ipilimumab op intra-tumorale T cel capaciteit

Gepubliceerd: 10-11-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Met deze studie presenteren we een protocol waarmee we de haalbaarheid en veiligheid kunnen onderzoeken van checkpoint blokkade neoadjuvant aan standaard behandeling in een patiëntengroep waarbinnen de tumoren zeer waarschijnlijk goed reageren op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42832

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunotherapie neoadjuvant aan chirurgie bij hoofd hals kanker (IMCISION)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hoofhals plaveiselcel carcinoom, keelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, Private funder en aanvullend budget Bristol Myers Squibb.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: carcinoom, Hoofdhals, Immunotherapie, Neoadjuvant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Fase IB: Het aantal patiënten dat geen vertraging oploopt van de wachttijd tot chirurgie (chirurgie moet in week 5-6 plaatsvinden) ten gevolge van immunotherapie gerelateerde toxiciteit in termen van SAE's en CTCAE v4.0 OF door toxiciteit ten gevolge van de behandeling van immunotherapie gerelateerde toxiciteit (bijvoorbeeld hoge dosis steroïden)**.

** Om dit eindpunt te kunnen bereiken, worden alle patiënten in een multidisciplinaire immunotherapie bespreking besproken (ten minste bestaande uit een medisch oncoloog en een hoofdhals chirurg) in de week voorafgaand aan de OK, om te evalueren of immunotherapie gerelateerde toxiciteit of de behandeling van immunotherapie gerelateerde toxiciteit tot uitstel van OK zal leiden

** Uitstel van de tijd tot operatie ten gevolge van logistieke problemen
(bijvoorbeeld geen IC bed beschikbaar na OK) of andere co-morbiditeit
(bijvoorbeeld bacteriële pneumonie) wordt niet beschouwd als dose-limiting
toxicity.

- Fase II: tumor respons na neoadjuvant IT in termen van pathologische respons ten tijde van chirurgie in vergelijking met RECIST 1.1 (FDG-PET en perfusie en diffusie gewogen MRI)
- Fase IB / II: onderzoeken wat de potentiële impact is van tumor hypoxie op tumor T cel aanwezigheid en capaciteit voor en na immunotherapie, door met HX4 scans geleide bipten te nemen van hypoxische en normoxische gebieden.

NB:

1: Tumor bipten worden uit normoxisch en hypoxisch gebied genomen voor en na neoadjuvant immunotherapie, beeld gestuurd op basis van hypoxie(HX4)-PET scans. Alle scans worden in radiotherapie masker gemaakt om zeker te zijn van spatiele correlatie tussen HX4-PET, MRI en FDG-PET. Voorafgaand aan de biopsie wordt door middel van een MRI een 3D model gemaakt van de tumor en omliggend weefsel. Binnen dit model worden op basis van de HX4 scan hypoxische en normoxische subregio*s onderscheiden. Dit model is vervolgens beschikbaar op OK, op basis waarvan gerichte bipten kunnen worden genomen in vivo (in samenwerking met Jasper Nijkamp). Indien mogelijk zal voor spatiotemporele validatie tussen beeldvorming en tumorweefsel een XperCT worden gemaakt direct na afname

biopten, ter verificatie van de juiste lokalisatie (in samenwerking met Bas Pouw). De bioptgaten worden opgevuld met contrastmateriaal voor visualisatie op XperCT.

2 een MRI scan is nodig voor onderscheid tussen necrotisch en vitaal tumorweefsel in hypoxische gebieden, als zodanig gelokaliseerd door middel van HX4-PET.

3 Tumor weefsel hypoxie of normoxie wordt ook onderzocht door middel van RNA sequencing met gevalideerde bulk RNA hypoxie signatures, en door middel van HIF1alpha immuunhistochemie.

4 Tumor immuun infiltraat door middel van IHC, tumor T-cel transcriptoom / RNA sequencing na T cel sorting, bulk Tumor IHC en Luminex assay en RNA sequencing.

5 Gedefinieerd als percentage rest tumor na neoadjuvant immunotherapie door biopsies voor en na nivolumab met of zonder ipilimumab met elkaar te vergelijken volgens de huidige richtlijnen voor pathologische respons evaluatie na neoadjuvante therapie. Tevens zal het immuun infiltraat worden gescoord en geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Monitoring van immuuncel subgroepen en cytokines in perifeer bloed.
- Monitoring van late toxiciteit (NCI CTCAE v 4.0) met een minimale follow up van 2 jaar na standaard behandeling.

- Recidief vrije overleving (RECIST 1.1) en algemene overleving na 2 jaar

follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoofdhals plaveiselcelcarcinoom is de zevende meest voorkomende kanker bij mannen en de negende meest voorkomende kanker bij vrouwen. In 2011 zijn in Nederland 3000 patiënten gediagnosticeerd met hoofdhals kanker. (Salvage) chirurgie in verband met recidief na (chemo) radiatie is uitgebreide en mutilerende ingreep met teleurstellende 5-jaar overleving van 37% bij stadium IV mondholtetumoren en 20-40% 2-jaar overleving na salvage chirurgie. Ondanks dat er meerdere (neo) adjuvante chemotherapieën zijn getest, is tot op heden geen klinisch significant effect op de overleving aangetoond.

T cel checkpoint blokkade met anti-CTLA en/of anti-PD1 is op dit moment de meest veelbelovende van alle immunotherapieën. In hoofdhals kanker is aangetoond dat met 200mg pembrolizumab (anti-PD1) iedere 3 weken met beperkte toxiciteit een overall response van 24.8% kan worden behaald bij patiënten met recidief of gemetastaseerde ziekte, onafhankelijk van HPV status. Daarnaast is in een andere studie aangetoond dat met tweewekelijks nivolumab 3 mg/kg bij recidief of gemetastaseerde ziekte de 1 jaar survival percentage tenminste verdubbeld van 16% naar 36%.

Door aPD1 te combineren met aCTLA4 wordt getracht de T-cel antitumor activiteit te verhogen via verschillende maar aanvullende mechanismen, waardoor zowel de T-cel priming capaciteit wordt vergroot als lokale tumor destructie door T cellen. Dit complementaire effect is voor het eerst bewezen in een fase III studie onder gemetastaseerde melanoom patiënten, waar 58% respons werd waargenomen na combinatie therapie. Kort hierna is bij 39 patiënten met stadium IIIB/IV niet-kleincellig long carcinoom aangetoond dat nivolumab 3 mg/kg en ipilimumab 1 mg/kg na gemiddeld respectievelijk 8 en 2 infusies over een gemiddelde behandelperiode van 15-18 weken, bij 31% van de patiënten leidt tot langdurige respons.

Hierop aanvullend zou het kunnen zijn dat een combinatie van nivolumab en ipilimumab in neoadjuvante curatieve setting zelfs een nog sterkere antitumor reactie kan opwekken in vergelijking tot de hierboven beschreven studies. Ten eerste kan dit verwacht worden omdat voor de operatie nog tumorload aanwezig is, en hierbij sprake is van een verhoogde neo-antigen presentatie en daarmee ook verhoogde T cel activatie. Ten tweede is er in curatieve, niet gemetastaseerde situatie minder sprake van tumorheterogeniteit en sprake een

betere immuun status omdat de ziekte zich in een vroeger stadium bevindt, hetgeen de effectiviteit van immunotherapie positief beïnvloedt. Preliminair klinische data uit ons eigen instituut aangaande neoadjuvant nivolumab en ipilimumab in stadium III melanomen bevestigen deze hypothese.

Hoewel immunotherapie effectief is gebleken in verschillende soorten kanker, is tot op heden geen effectieve biomarker geïdentificeerd waarmee het effect van immunotherapie kan worden voorspeld. Hypoxie is een bekende biomarker voor respons na diverse soorten andere behandelingen (radiotherapie, chemotherapie en chirurgie) bij verschillende tumoren (long-, nier-, hoofdhalsherscarcinoom) en er is veel preklinische data beschikbaar waaruit blijkt dat hypoxie een effect heeft op zowel T cel (CD4 en CD8) metabolisme, ontwikkeling en functie. Daarom stellen wij dat hypoxie een mogelijke klinische biomarker is voor tumorrespons op IT van vaste tumoren in het algemeen.

[18F]HX4 PET beeldvorming kan worden gebruikt om de hypoxische status van tumoren te bepalen met reproduceerbare, spatieel stabiele resultaten bij onder andere patiënten met hoofdhalshers- en longkanker. Daarnaast zijn er de laatste jaren robuuste RNA expressie signatures voor hypoxie ontwikkeld waarmee op voorhand patiënten kunnen worden geïdentificeerd die baat hebben bij therapie gericht op hypoxie. Recent is een hypoxie classifier (15 genen) gevalideerd in 323 patiënten met hoofdhalshers kanker. Hypoxische tumoren op basis van deze classifier waren daadwerkelijk geassocieerd met een slechtere klinische uitkomst dan normoxische tumoren. Deze classifier is op dit moment implementeerbaar in klinische trials.

Doel van het onderzoek

Met deze studie presenteren we een protocol waarmee we de haalbaarheid en veiligheid kunnen onderzoeken van checkpoint blokkade neoadjuvant aan standaard behandeling in een patiëntengroep waarbinnen de tumoren zeer waarschijnlijk goed reageren op aPD1 en aCTLA4 immunotherapie tegen een acceptabele toxiciteit. Met deze studie hebben we de kans een klinisch significant en relevant voordeel te bereiken in termen van lokale controle en overleving, in een patiëntengroep met een zeer slechte prognose.

Daarnaast kunnen we de potentiële impact van intratumorale hypoxie bestuderen op aanwezigheid, differentiatie en effectorfunctie van tumor infiltrerende lymfocyten (TILs). De resultaten van de translationele wetenschappelijke vraagstukken van deze studie kunnen grote implicaties hebben voor de ontwikkeling van combinatie-behandelingen om anti-tumor T-cel activiteit te stimuleren in solide tumoren, die gekenmerkt worden door intratumorale hypoxie (zoals bijvoorbeeld hoofd hals kanker en long kanker).

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase IB / II studie.

- Fase IB is opgezet conform een 3+3 design, met als primaire doel haalbaarheid en toxiciteit.

- Fase II is een 'single arm design' met als primaire eindpunt effectiviteit.

NB: we willen dat de eindpunten zijn behaald in alle 6 de patiënten in cohort 1 en 2, voordat we overgaan naar het volgende cohort.

In fase IB wordt onderzocht welke van de 2 cohorten (cohort 1: nivolumab alleen, of cohort 2: nivolumab + ipilimumab) veilig kan worden toegediend neoadjuvant aan standaard behandeling (chirurgie met of zonder adjuvant (C)RT). Dit cohort wordt vervolgens geëxpandeerd in fase II, tot een totaal aantal van 32 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld conform onderstaand, afhankelijk van het cohort waarin ze worden ingedeeld (zie design): - Nivolumab monotherapie: 240mg flat dose, week 1 en week 3, twee giften in totaal - Combinatie therapie: ipilimumab (1 mg/kg) + nivolumab (240mg flat dose) in week 1, en nivolumab 240mg flat dose in week 3 Immunotherapie (IT) wordt neoadjuvant gegeven aan standaard behandeling (chirurgie met of zonder adjuvant (C)RT). Chirurgie wordt gepland in week 5. Adjuvant (C)RT start, indien nodig, 4-6 weken na chirurgie.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen:

Vergevorderd stadium of recidiverend hoofdhalss carcinoom wordt behandeld met grote ingrijpende chirurgie, al dan niet gevolgd door postoperatieve (chemo) radiotherapie. Ondanks de introductie van vrije gevasculariseerde reconstructie lappen in het verleden, waardoor grotere resectiemarges konden worden verkregen, en ondanks de toevoeging van hoge dosis cisplatin concurrent aan adjuvante radiotherapie, is de overleving van deze patiëntengroep nog steeds slecht, namelijk 20-40% 5-jaar overleving. Ook neoadjuvant chemotherapie heeft niet geleid tot klinisch significante verbetering van overleving.

In 2015 is door Seiwert aangetoond dat met pembrolizumab, een anti-PD1 medicament, 25% respons kan worden behaald bij gemetastaseerd hoofdhalss carcinoom, onafhankelijk van HPV status. Daarnaast is aangetoond dat met Nivolumab bij recidief of gemetastaseerd hoofdhalss carcinoom, de 1 jaar survival kan worden verdubbeld van 17% naar 39%. Recent is tevens aangetoond dat door aPD1 te combineren met aCTLA4 checkpoint blokkade zelfs langdurige respons percentages kunnen worden behaald bij 58% en 31% in kanker met een hoge mutagene load, respectievelijk melanoom en longkanker.

Gezien bovenstaande hebben patiënten door deelname aan deze trial kans op een

verbeterde klinische uitkomst in termen van locoregionale controle en overleving.

Risico's

In palliatieve setting leidde Nivolumab monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende een behandelperiode van 1,9 maanden bij gemetastaseerd hoofdhal kanker in 13% van de patiënten tot graad 3-4 toxiciteit. In een andere studie resulteerde de combinatie van (neoadjuvant) nivolumab 3 mg/kg (mediaan 8 doses, iedere 2 weken) en ipilimumab 1 mg/kg (mediaan 2 doses, iedere 6 weken) bij patiënten met longkanker in 28% graad 3-4 toxiciteit. Aangezien longkanker patiënten relatief enigszins te vergelijken zijn met hoofdhal kanker patiënten op basis van leeftijd en comorbiditeit door rookgewoonten, zouden deze toxiciteitscijfers geëxtrapoleerd kunnen worden naar onze patiëntenpopulatie. Nota bene: onze IMCISION trial vereist minder infusies (2 doses) immunotherapie en hiermee samenhangend ook een kortere immunotherapie behandel tijd (3 weken), in vergelijking tot de hierboven beschreven studie.

Preliminare data uit ons eigen instituut bewijzen dat we veel ervaring hebben met nivolumab / ipilimumab combinatie therapie in neoadjuvante setting, zonder dat de operatietijd hierdoor wordt verlengd. Daarnaast wordt in cohort 2 van de IMCISION studie de combinatie nivo/ipi alleen in week 1 gegeven (240 mg flat dose en ipi 1mg/kg) en in week 3 alleen nivolumab (240 mg flat dose), waar in de OPACIN trial de combinatie nivo/ipi in zowel week 1 en 4 wordt gegeven en de dosis ipilimumab hoger is (3 mg/kg). Aangezien in onze studie de combinatie van beide middelen 4 weken voorafgaand aan chirurgie wordt gegeven en de laatste gift met (alleen) nivolumab 2 weken voorafgaand aan chirurgie wordt gegeven, zullen patiënten genoeg tijd hebben om te herstellen van acute bijwerkingen.

Samenvattend geloven we dat de te verwachten graad 3-4 toxiciteit behandelbaar is en niet zal leiden tot uitstel van operatie.

Patiënten zullen tweemaal 2-3 extra tumor biopsies ondergaan voor onderzoeksdoeleinden: de eerste keer tijdens routine onderzoek onder narcose, en de tweede keer tijdens routine chirurgie. De eerste keer is het mogelijk dat patiënten tijdelijk licht discomfort ervaren en een minimaal verhoogd risico hebben (<1%) op bloeding en infectie. De tweede keer zullen biopten geen enkele kans op bijwerkingen opleveren, aangezien de tumor hierop aansluitend in zijn geheel zal worden verwijderd tijdens operatie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

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)

1. Niet eerder behandeld met immunotherapie, ouder dan 18 jaar, en
2. Histologisch bevestigd T3-4N0-3M0 hoofdhalsscarcinoom van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of supraglottisch larynx, geschikt voor curatieve chirurgie als primaire behandeling of salvage chirurgie na gefaalde (chemo) radiatie.
3. WHO 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Afstandsmetastasen
- Auto-immuun ziekten
- Aandoening die behandeling met systemische corticosteroïden vereist, of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor toediening van studiemedicatie
- Eerdere behandeling met immunotherapie gericht op T cel costimulatie of checkpoint inhibitors
- Hepatitis B/C, HIV of AIDS
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 27-02-2017

Aantal proefpersonen: 32

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Opdivo

Generieke naam: Nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Yervoy

Generieke naam: Ipilimumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2016_002366_31-NL
CCMO	NL57794.031.16