

# Neo-adjuvante behandeling met T-Vec + nivolumab bij patienten met operabel uitgezaaid melanoom.

Gepubliceerd: 04-06-2020 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Primair doel:- Onderzoeken of de neo-adjuvante combinatiebehandeling van talimogene laherparepvec en nivolumab tenminste 45% pathologisch complete responsen (zowel 'pathologische complete respons (pCR)' als 'pathologische near...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49074

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NIVEC

### Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Amgen, farmaceutisch bedrijf

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Melanoom, Nivolumab, T-VEC

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Pathologische respons volgens de centrale revisie van de pathologie bij het NKI (complete respons, near complete respons (<10% vitale tumor)).

### Secundaire uitkomstmaten

- Mate van uitstel van de operatie >14 dagen en het aantal mislukte operaties gedefinieerd als helemaal geen operatie (vanwege progressieve ziekte of bijwerkingen).
- Relapse Free Survival (RFS) gedefinieerd vanaf de datum van de operatie tot de datum van de eerste relapse (onafhankelijk van de plek).
- Veiligheid van de neo-adjuvante combinatie van T-VEC en nivolumab volgens CTCAE v5.0.
- Beschrijving van mogelijk prognostische en voorspellende biomarkers.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De standard behandeling opties voor stadium III melanoom zijn een operatie of systemische behandeling (adjuvant voor de operatie of primair bij inoperabele ziekte). Adjuvante behandeling opties laten grote verbeteringen zien in de overall survival (OS) en relapse free survival (RFS) in geopereerd stadium III of IV melanoom.

In de dagelijkse praktijk wordt T-VEC monotherapie gebruikt voor inoperabele stadium IIIB-IVM1a (injecteerbare) ziekte, waar nivolumab wordt gebruikt voor stadium IV melanoom (samen met andere systemische therapieën).

De volgende grote ontwikkelingen liggen in de neo-adjuvante behandeling opties voor operable stadium III melanoom, waar 3 kleine studies hoge response rates

rapporten met systemische immuuntherapie.

Deze studie evalueert de combinatie behandeling van T-VEC en nivolumab in de neo-adjuvante setting. Het idee is dat T-VEC een immuun desolate 'koude' tumor kan veranderen in een immunogene 'hete' tumor. De hypothese is dat dit de expressie van PD-L1 zal upreguleren en meer gevoelig zal maken voor behandeling met een anti-PD-1 agent. We geloven dat neo-adjuvante nivolumab en T-VEC de tumor micro omgeving zal veranderen in patiënten met stadium IIIB/C/D/IVM1a (AJCC 8) melanoom met operabele cutane of subcutane satellite of in-transit metastasen en/of tumor positieve lymfeknopen. Met deze trial willen we de veiligheid en haalbaarheid van de combinatie nivolumab en T-VEC bepalen in patiënten met stadium III melanoom met operabele in-transit metastasen en/of tumor positieve lymfeknopen. Het behandel schema is gebaseerd op 4 kuren intralesionale T-VEC en 3 kuren intraveneuze nivolumab. Eerst T-VEC, om zo het beste synergistische effect met de influx van CD8+ T-cellen te bereiken, voor de eerste nivolumab dosis. T-VEC monotherapie met dosis  $10^8$  PFU/mL zal elke 2 weken ( $\pm$  3 dagen) gegeven worden 3 weken na de eerste T-VEC dosis, en nivolumab kan elke 2 weken of elke 4 weken gegeven worden. Om hetzelfde dosis schema aan te houden als voor T-VEC, zal nivolumab ook elke 2 weken gegeven worden.

Recente data van neo-adjuvante T-VEC monotherapie in patiënten met operable stadium IIIB-IVM1a melanoom laten pathologische complete responses (pCR) zien in 17.1 - 22.8% van de patiënten, met 13.2% een klinische ORR. Recente data van neo-adjuvante pembrolizumab therapie laten pCR en near pCR rates zien van 30% en neo-adjuvante nivolumab pCR rates van 25%. Met deze data en de hypothese van het additieve effect van T-VEC in combinatie met nivolumab, hopen we verbeterde pathologische complete responses of pathologische near-PCRs tot 45% te laten zien in patiënten met stadium IIIB/C/D/IV M1a (AJCC 8) melanoom bij behandeling met de combinatie T-VEC en nivolumab in de neo-adjuvante setting.

## **Doel van het onderzoek**

Primair doel:

- Onderzoeken of de neo-adjuvante combinatiebehandeling van talimogene laherparepvec en nivolumab tenminste 45% pathologisch complete responsen (zowel 'pathologische complete respons (pCR)' als 'pathologische near complete respons (near-pCR)') in patiënten met een resectabel stadium IIIB/C/D/IV M1a (AJCC 8) melanoom bewerkstelligt.

Secundaire doelen:

- Het beoordelen van het aantal uitgestelde ( $\geq$ 14 dagen) of geheel niet uitvoerbare operaties.
- Het beoordelen van het effect van de neo-adjuvante combinatie van talimogene laherparepvec en nivolumab op relapse free survival (RFS).
- Het beoordelen van de veiligheid van het gebruik van de neo-adjuvante combinatie van talimogene laherparepvec en nivolumab.
- Het verkrijgen van tumorweefsel voor prognostisch en voorspellend biomarker

onderzoek.

Verkenend doel:

- Beoordelen van radiologische respons volgens RECIST 1.1 in week 12, in geval van volgens RECIST 1.1 meetbare ziekte bij baseline.

## Onderzoeksopzet

Dit is een single center, open-label, single arm fase II studie met 24 melanoom patienten.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden neo-adjuvant (voor de operatie) behandeld met de combinatie nivolumab en T-VEC. Nivolumab wordt intraveneus gegeven en T-VEC intralesionaal. Patienten ontvangen tot 4 ml T-VEC (eerste dosis  $10^6$  PFU per ml, volgende dosissen  $10^8$  PFU per ml) in week 0, 3, 5, en 7. Er wordt gestart met een flatdose van 240 mg nivolumab tijdens de 2e dosis T-VEC in week 3, en daarna ook in week 5 en 7. Duur van de behandeling is 7 weken (4x T-VEC en 3x nivolumab). Hierna volgt de operatie in week 9.

## Inschatting van belasting en risico

Tegenwoordig worden patienten met opereerbare cutane, subcutane satellite of in-transit metastasen en/of lymfeklier metastasen (stadium IIIB/C/D/IVM1a (AJCC 8)) voornamelijk geopereerd. Daarom gaat elke neo-adjuvante aanpak in deze patienten categorie gepaard met belasting met de neo-adjuvante behandeling, die anders niet gegeven zou worden. In dit geval is dat 4x een dosis intralesionaal T-VEC, met een 100% kans op een bijwerking, maar meestal enkel grad 1/2 en grad 3 of hoger in een klein deel van de patienten. Daarbij 3 kuren nivolumab, met grad 3/4 bijwerkingen in ongeveer 14% van de patienten. Daarnaast zijn er extra bloedafnames om de bijwerkingen te bepalen en te kijken of de volgende kuur veilig gegeven kan worden. Ook zijn er in deze studie extra tumor bipten nodig. Gezien de hoge kans op relapse in deze patienten categorie (ongeveer 70-80% kans op relapse), elke neo-adjuvante aanpakken kan het risico op relapse verlagen en van voordeel zijn voor de patienten, vergeleken met de resultaten van de OpACIN en OpACIN-neo studies. Van tevoren kunnen we dit mogelijke voordeel echter niet voorspellen.

## Contactpersonen

### Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
NL

## Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
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 van minstens 18 jaar oud.
- World Health Organization (WHO) Performance score van 0 of 1.
- Cytologisch of histologisch bevestigde diagnose van stadium IIIB/C/D/IVM1a (AJCC 8th edition) melanoom, waarbij de laesie resectabel is.
- Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 met aanwezigheid van injecteerbare lasies.
- Adequate orgaanfunctie in de laatste 30 dagen voorafgaand aan inclusie.
- Eerder isolated limb perfusion (ILP) is toegestaan ( $\geq 12$  weken voor studie inclusie).
- Screening laboratorium warden moeten aan de volgende criteria voldoen: WBC  $\geq 2.0 \times 10^9/L$ , Neutrofilen  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , bloedplaatjes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , Hemoglobine  $\geq 5.5$  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.
- LDH  $< 2 \times$  ULN.
- Patiënten dienen negatief te zijn voor hepatitis B surface antigeen (HBsAg),

- hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV antilichaam), en humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- Gebruik van inhalatie of topicale steroïden en fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie tot <10mg/dag is toegestaan in afwezigheid van auto-immuunaandoeningen.
  - Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) dienen een negatieve zwangerschapstest op serum (bij voorkeur) of urine te hebben (minimum sensitiviteit 25 IU/L of gelijkwaardige hoeveelheden van HCG) binnen 72 uur voor inclusie en binnen 24 uur voor de start met nivolumab.
  - Patienten in de vruchtbare/reproductieve leeftijd dienen gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en na de laatste onderzoeksbehandeling gebruik te maken van adequate anticonceptiemaatregelen: vrouwen gedurende ten minste 5 maanden en mannen gedurende ten minste 7 maanden na de laatste onderzoeksbehandeling.
  - Patient is in staat om het protocol te gebruiken en zich hieraan te houden en heeft Informed Consent getekend.
  - Internationaal genormaliseerde verhouding (INR) of protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , tenzij de patiënt anticoagulantia gebuikt. In dat geval dient de PT/aPTT binnen de therapeutische marge te vallen voor de indicatie voor gebruik van de anticoagulantia.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Hepatogene, ossale, pulmonale, cerebrale- of andere viscerale metastasen
- Geen meetbare laesies volgens RECIST 1.1
- Aanwezigheid van een tweede maligniteit, tenzij deze adequaat behandeld is en er een maligniteit-gerelateerde levensverwachting is van meer dan 5 jaar is
- Voorgaande behandeling met systemische therapie (bijvoorbeeld anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 en andere)
- Radiotherapie als behandeling voor melanoom
- Positief getest voor hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV antilichaam)
- Positief of ooit positief getest voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
- Voorgeschiedenis van of actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig is (d.w.z. met gebruik van ziekteverloop beïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Vervangende behandeling (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan
- Behandeling met systemisch corticosteroïden  $\geq 10\text{mg/dag}$  binnen 7 dagen na inclusie
- Actieve herpetische huidlaesies of voorgaande complicaties van HSV-1 infectie (bijvoorbeeld keratitis of encephalitis)
- Noodzaak voor behandeling met intermitterend of chronisch (intraveneus of

oraal) antiherpetische middelen (bijvoorbeeld aciclovir) anders dan intermitterend topicaal gebruik

- Voorgaande behandeling met talimogene laherparepvec of een ander oncolytisch virus
- Levende vaccins in de laatste 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de onderzoeksgeneesmiddelen of enige bestanddeel ervan
- Patiënten die niet bereid zijn hun contact te verminderen van lichaamsvloeistoffen met anderen die een hoger risico hebben op HSV-1 geïnduceerde complicaties, zoals immuungecompromitteerden, mensen met een bekende HIV infectie, zwangere vrouwen, kinderen onder de leeftijd van 3 maanden, tijdens behandeling met T-VEC en tot 30 dagen na de laatste behandeling met T-VEC
- Ernstige of ongecontroleerde ziekte of enige gelijktijdige aandoening waardoor het volgens de onderzoeker ongewenst is voor de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen of die naleving van het protocol in gevaar zou kunnen brengen
- Enige behandeling tegen kanker in de laatste 30 dagen en 5 halfwaardetijden voorafgaand aan studiedeelname.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2020
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imlygic
Generieke naam:	T-VEC (Talimogene laherparepvec)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)



## 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	EUCTR2019-001911-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04330430
CCMO	NL71866.000.19