

Veiligheid en verdraagzaamheid van neoadjuvant nivolumab bij lokaal gevorderd resectabel mondholtecarcinoom, gecombineerd met [18F] BMS-986192 / [18F] -FDG PET-beeldvorming en immunomonitoring voor responspredictie.

Gepubliceerd: 14-02-2019 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

1) De uptake van [18F]BMS-986192 in tumor laesies voor en na de behandeling beoordelen, in relatie tot de [18F]-FDG uptake, als potentiële biomarker voor response. 2) De veiligheid en tollereerbaarheid van neoadjuvant nivolumab evalueren. 3) Andere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50077

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NeoNivo

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Hoofd-halskanker, Hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HNSCC, immuuntherapie, neoadjuvant, nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het onderzoeken van de heterogeniteit in tumor opname van [18F]BMS-986192 tussen de patiënten én van verschillende tumor laesies binnen dezelfde patiënt (primaire tumor en drainerende lymfeklieren), in relatie tot de [18F]-FDG opname. Voor en tijdens behandeling met nivolumab.
2. Het onderzoeken van de veiligheid en haalbaarheid van het geven van neoadjuvant nivolumab voorafgaand aan operatie voor lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte.

Secundaire uitkomstmaten

3. Het onderzoeken van de effecten van de behandeling van nivolumab op de PD-L1 expressie en de beschikbare tracer bindingsplaatsen in de patiënt en in relatie tot (verandering van) [18F]-FDG opname.
4. Het onderzoeken van het verband tussen de opname van [18F]BMS-986192 in de tumor en tumor infiltrating lymphocytes (TIL), PD-1 en PD-L1 expressie en mogelijke andere immuunparameters.
5. Het onderzoeken van veranderingen in [18F]-FDG opname tijdens behandeling.
6. Het onderzoeken van het genomische profiel van de tumor (neoantigenen,

mutational load, copy number changes en splice variants), in relatie tot

[18F]BMS-986192 uptake, immuun activatie en klinische respons.

7. Het onderzoeken van de op bloed gebaseerde analyses van het immuunprofiel en plasma vesicle miRNAs tijdens en na behandeling, in relatie tot immuun activatie parameters en klinische uitkomstmaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de intensieve eerstelijns behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd Hals gebied, met oa. chirurgische resectie en (chemo)radiatie, wordt hiermee een genezingskans bereikt van 50-60%. Een substantieel deel van de patiënten ontwikkelt een lokaal recidief of een metastase op afstand, met minimale curatieve behandelingsopties. De behandeling met anti-PD-1 antilichamen is veelbelovend gebleken bij patiënten met recidiverend/gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd Hals gebied (r/m HHPCC). Dit wijst er op dat het toevoegen van het anti-PD-1 antilichaam nivolumab aan de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd plaveiselcarcinoom van de mondholte mogelijk de uitkomst van deze patiëntengroep kan verbeteren en tot een hogere genezingskans kan leiden. De response rate op deze behandeling is echter minder dan 20% bij ongeselecteerde patiënten met r/m HHPCC. Er is een urgente vraag naar biomarkers voor response. Tumor PD-L1, aangetoond met immunohistochemie (IHC), is gerelateerd aan response, maar het is geen betrouwbare biomarker voor het selecteren van patiënten. Temporale en spatiële heterogeniteit van de expressie van PD-L1 (binnen de tumor, maar ook tussen tumoren), zou mogelijk verantwoordelijk kunnen zijn voor de suboptimale voorspellende waarde van deze biomarker. Van groot belang is het daarom om de tumor expressie van PD-L1 verder te evalueren, maar ook om alternatieve biomarkers te exploreren. PET-imaging met [18F]BMS-986192 (een anti-PD-L1 tracer) en [18F]-FDG heeft de potentie om informatie te verschaffen over de distributie beide tracers in het gehele lichaam, zowel op baseline als tijdens de behandeling. Deze biomarker is mogelijk een waardevolle voorspeller van toxiciteit en effectiviteit. Daarnaast zijn andere biomarkers zoals het immunofenotype van de tumor en van de patiënt, de aanwezigheid van neoantigenen en plasma vesicle miRNAs, potentieel waardevol en zullen in dit onderzoek geëxploreerd worden.

Doel van het onderzoek

- 1) De uptake van [18F]BMS-986192 in tumor laesies voor en na de behandeling beoordelen, in relatie tot de [18F]-FDG uptake, als potentiële biomarker voor response.
- 2) De veiligheid en tollereerbaarheid van neoadjuvant nivolumab evalueren.
- 3) Andere potentiële biomarkers voor response beoordelen, waaronder immuunprofilering van tumor en bloed, aanwezigheid van neoantigenen en plasma vesicle miRNAs.

Onderzoeksopzet

Dit is een pilot studie met een enkele arm, open label en vindt plaats in één centrum. De studie is ontworpen om de veiligheid en haalbaarheid van neoadjuvant nivolumab te beoordelen, en om daarnaast te dienen als pilot studie om mogelijke biomarkers voor response te exploreren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die na screening in aanmerking komen voor het onderzoek, zullen een standaard [18F]-FDG PET ondergaan en een experimentele [18F]BMS-986192 PET scan. Patiënten worden vervolgens behandeld met een enkele dosis van 480 mg nivolumab, gevolgd door een tweede [18F]-FDG PET scan en [18F]BMS-986192 PET scan. De tweede serie scans vindt ongeveer twee weken na behandeling met nivolumab plaats, om zo de veranderingen in biodistributie en vroege therapeutische effecten te kunnen beoordelen. Tumor weefsel wordt verzameld bij de panendoscopy en de operatie. Op verschillende momenten in de studie zal ook bloed worden afgenomen. Tot twee additionele naaldbiopten kunnen worden verricht, afhankelijk van de resultaten van de PET scans, en de veiligheid van de te bereiken locatie. Behandeling en post-operatieve follow-up (tot 12 maanden) verloopt verder volgens de huidige geldende richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

*** PET scan: PD-L1 tracer**

Er wordt geen toxiciteit verwacht van de microdoses die worden toegediend voor de PET scans. De hoeveelheid toegediende tracer [18F]BMS-986192 zal in de pico- tot nanomolaire range zitten, ver onder de beoogde dosis voor een farmacologisch effect. Patiënten halen geen voordeel uit het ondergaan van de PET scans. Gezien het gebrek aan predictieve biomarkers kunnen de resultaten van deze studie wel van belang zijn voor toekomstige patiënten.

*** Tumor biopten**

Alhoewel belastend voor patiënten, worden tumor biopten over het algemeen veilig bevonden en hebben een laag complicatie risico. In het geval dat de [18F]BMS-986192 en/of de [18F]-FDG PET scan heterogene uptake laten zien in een individuele patiënt, kunnen tot twee extra naaldbiopten worden verricht.

*** Bloed afnames**

Door op verschillende momenten gedurende de behandeling immunofenotypering op PBMC's te verrichten kunnen we unieke inzichten verkrijgen in de kinetiek van T cell activatie die volgt na PD-1 blokkade. Zowel voor- als tijdens de behandeling zijn er mogelijke immune effect/suppressor subset profielen die kunnen dienen als biomarkers voor klinische response en/of klinische uitkomst, zoals ook eerder aangetoond in een studie met ipilimumab gecombineerd met Prostate GVAX immunotherapie [Santegoets, 2012].

* Nivolumab behandeling

De kans op genezing van lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte is 50-60% met chirurgische resectie en, indien geïndiceerd, adjuvante (chemo)radiotherapie. Voorlopige resultaten van trials met neoadjuvante behandeling met nivolumab of pembrolizumab zijn veelbelovend. Het is daarom niet onwaarschijnlijk dat patiënten voordeel behalen uit deelname aan deze studie. Zoals ook in de Investigator Brochure gevonden kan worden, is de toxiciteit van deze behandeling goed te overzien en waar nodig te behandelen, en het veiligheidsprofiel acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

- Histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd mondkanker (stadium III/IV) welke gepland staat voor in opzet curatieve behandeling met chirurgische resectie.
- Instemmen met het laten afnemen van een biopsie voorafgaand aan behandeling, en het gebruik van weefsel uit het chirurgische resectie materiaal om de actuele PD-L1 status vast te stellen en immunomonitoring en DNA/RNA profiling op uit te voeren.
- Instemmen met eventueel twee extra biopsies, in het geval dat de baseline [18F]BMS-986192 PET / [18F]-FDG PET scans heterogene en/of discrepante opname vertonen.
- ECOG performance status 0-1
- Adequate functies van vitale organen (hematologisch, renaal en hepatogeen), beoordeeld met screenend laboratorium onderzoek.
- Vrouwen in de vruchtbare levensfase moeten op een adequate en passende manier (of manieren) een vorm van anti-conceptie gebruiken, tijdens de studie en 23 weken na de laatste dosis nivolumab.
- Mannen van vrouwen in de vruchtbare levensfase moeten een methode van anti-conceptie gebruiken met een faalkans van minder dan 1%. Deze methode moeten ze tijdens de studie, en tot en met 31 weken na de laatste dosis van nivolumab toepassen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Participeert of heeft geparticipeerd in een studie met een experimenteel middel waarvan de laatste toediening binnen vier weken van de eerste behandeling van de huidige studie valt, óf is nog niet hersteld van bijwerkingen van deze behandeling (*Graad 1 of baseline).
- Heeft een additionele invasieve maligniteit die progressief is of actieve behandeling behoeft. Uitzonderingen hierop zijn basaal cel carcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of met curatieve opzet behandelde baarmoederhalskanker in situ of synchroon plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalshals gebied.
- Als een proefpersoon om een andere reden een operatieve ingreep heeft

ondergaan moet hij/zij adequaat zijn hersteld van eventuele toxiciteiten en/of complicaties van deze ingreep voor start van de therapie.

- Proefpersonen met een aandoening die systemische behandeling met corticosteroïden (equivalent >10 mg prednison per dag) of andere immunosuppressieve medicatie behoeft binnen veertien dagen van de screeningsdag. Inhalatiemedicatie of topicale steroïden vormen hierop een uitzondering. Bij bijnierinsufficiëntie is hormoonvervangende therapie van het equivalent van >10 mg prednison toegestaan, in de afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte.
- Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling met steroïden in de afgelopen drie maanden nodig is (geweest), heeft een voorgeschiedenis van een klinisch ernstige auto-immuunziekte of heeft een syndroom waarvoor systemische behandeling met steroïden aangewezen is.
- Vertoont duidelijke aanwijzingen voor het hebben van een interstitiële longziekte of een actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
- Heeft een actieve infectie die behandeling met systemische therapie behoeft.
- Heeft een voorgeschiedenis of vertoont aanwijzingen van het hebben van een aandoening, therapie, of labafwijking die mogelijk de resultaten van de studie kunnen verwarren, de participatie van de proefpersoon tijdens de gehele studie kunnen verstoren, of waarvan de behandelend onderzoeker oordeelt dat het niet in het belang van de proefpersoon is om mee te doen aan de studie.
- Is bekend met een psychiatrische stoornis of middelenmisbruik, dusdanig dat het de deelname aan de studie bemoeilijkt.
- Is zwanger, of geeft borstvoeding, of verwacht zwanger te worden of partner te bezwangeren binnen de termijn van de studie, vanaf het eerste pre-screening of screenings-bezoek, tot en met 23 weken na de laatste dosis studiemedicatie.
- Heeft eerdere therapie gehad met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 of een anti-CTLA-4 antilichaam, of met andere antilichamen of medicijnen die specifiek T-cel co-stimulatie of checkpoint signalering als doelwit hebben.
- Is bekend met HIV met een detecteerbare viral load. Patienten met een ondetecteerbare viral load (<50 cps/ml) die adequate anti-retroviral therapie ontvangen, kunnen wel deelnemen.
- Is bekend met actieve Hepatitis B of C

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 09-09-2019
Aantal proefpersonen: 15
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: PD-L1 adnectin PET tracer
Generieke naam: BMS-986192

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-002643-28-NL
CCMO	NL66823.029.18