

Een fase Ib/II gerandomiseerde dubbel blinde placebo gecontroleerde trial naar het effect van Nivolumab voor patiënten met in-transit melanoom metastasen behandeld met geïsoleerde ledemaat perfusie (NivoILP trial)

Gepubliceerd: 05-07-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509265-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het evalueren van de veiligheid en het effect van geïsoleerde ledemaat perfusie samen met Nivolumab als een manier om de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52938

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NivoILP

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Weke delen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

huidkanker, maligne melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sahlgrenska University Hospital

Overige ondersteuning: AVL en Sahlgrenska University Hospital

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: geïsoleerde ledemaat perfusie (ILP), in-transit metastasen melanoom, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om te evalueren of geïsoleerde ledemaat perfusie (ILP) synergetisch is met Nivolumab in het induceren van volledige response (CR) bij melanoom patiënten met in-transit metastasen, in vergelijking met geïsoleerde ledemaat perfusie met placebo: CR rate op 6 maanden na ILP gemeten volgens RECIST 1.1 criteria

Secundaire uitkomstmaten

- Om de lokale progressievrije overleving te evalueren (LPFS)
- Om de algemene overleving (OS) te evalueren
- Om melanoom-specifieke overleving (MSS) te evalueren
- Evaluatie van de ongewenste voorvallen (AE) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE)
- Om QoL (FACT-M en EQ-5D) te evalueren
- Om de kwantitatieve en kwalitatieve effecten van ILP versus ILP + Nivolumab op immuuncel-fenotypes en -functie te evalueren

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van veranderingen in immunologische parameters tijdens de behandeling
- Het beoordelen van biomarkers voor respons in tumoren en bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 5-10% van de patiënten met recidief melanoom ontwikkelen lymfatische verspreiding die zich manifesteert als in-transit metastasering (1). De eerste behandelingsoptie is chirurgische excisie, maar wanneer er talrijke laesies of korte tussenpozen tussen de verschijningen van nieuwe laesies zijn, moeten andere behandelingsmodaliteiten worden overwogen.

De techniek van de geïsoleerde ledemaat perfusie (ILP) werd in de jaren vijftig van de vorige eeuw door Creech en Krentz (2) gepioneerd. Vroege farmacokinetische studies met behulp van Melphalan in de ILP-setting toonde aan dat hoge piek-perfusaatconcentraties werden bereikt en dat deze niveaus ongeveer 20 tot 100 keer hoger konden zijn dan de piekniveaus die met de gebruikelijke intraveneuze doses melphalan werden bereikt (3). In 1969 combineerde Stehlin extreme hyperthermie (46,1°C) met ILP om het effect van Melphalan te versterken (4). De methode is sindsdien verfijnd en de huidige resultaten voor ILP met Melphalan (ILP) laten een overall response rate (ORR) zien tussen 65% en 100%, met een complete response (CR) tussen 25% en 76% (5). Bij patiënten met uitgebreide melanoommetastase kan Melphalan gecombineerd worden met tumornecrosefactor-alfa (TNF-alfa, Beromun®) [2].

De meeste chemotherapeutische middelen, waaronder Melphalan, veroorzaken tumorcel dood door apoptose, een proces dat lang als immunologisch "stil" is beschouwd (6). Recente bewijzen suggereren echter dat sommige geneesmiddelen tegen kanker, zoals anthracyclines en het alkyliserende middel cyclophosphamide, een immunogene vorm van apoptose induceren die de opslokken van apoptotische lichamen stimuleert door dendritische cellen (DC) en de activering van cytotoxische CD8 T cellen door middel van een proces dat bekend staat als "cross-priming" (7, 8).

Dit type van immunogene celdood wordt gekenmerkt door een reeks gebeurtenissen die preapoptotische oppervlaktetranslocatie van calreticuline (sCRT) omvatten, die dient als een "eet me" signaal voor fagocyten, en het vrijkomen van high-mobility group box1 proteïne (HMGB1) in het extracellulaire milieu, waarvan de binding aan TLR4 op dendritische cellen (DC's) een adaptieve antitumorreactie triggert (9, 10). Van hyperthermie is verder bekend dat het

heat shock proteïnen (HSP's) induceert, die een belangrijke rol spelen als 'endogene gevaarsignalen' in het immuunsurveillancestelsel. Extracellulaire HSP's die vrijkomen uit door warmte belaste cellen kunnen professionele antigeen-presenterende cellen stimuleren, gevolgd door cytokinevrijgave en expressie van celoppervlakte-moleculen. Naast dergelijke activiteit die de aangeboren immuniteit stimuleert, kunnen extracellulaire HSP's de kruispresentatie van HSP-gebonden tumorpeptide-antigenen aan MHC klasse I-moleculen in dendritische cellen bevorderen, wat leidt tot een efficiënte inductie van tumorspecifieke cytotoxische T-lymfocyten (11, 12).

Tijdens ILP zullen de hoge lokale concentraties van Melphalan een lokale apoptose van tumorcellen induceren, terwijl de immuuncellen in de niet-geperfundeerde regio's van het lichaam worden gespaard. Na reconstructie van de normale circulatie zal een massale afgifte van tumor-afgeleide componenten volgen, waaronder tumorspecifieke antigenen en immunogene HSP's en HMGB1-moleculen. Wanneer deze componenten in contact komen met antigeen-presenterende cellen, zoals dendritische cellen (DC's), kan dit resulteren in de activering van deze cellen en in de inductie van tumorspecifieke T-cel reacties. Na de perfusie kan het tumorhoudende ledemaat "gerecoloniseerd" worden door de immuuncellen, waaronder DC's en cytotoxische lymfocyten, zoals CD8+ T-cellen en NK-cellen, die kunnen bijdragen aan het verminderen van de tumormassa. Inderdaad, na een enkele perfusie, nemen tumoren vaak geleidelijk af in omvang gedurende enkele maanden, wat suggereert dat er een immuun gemedieerd werkingsmechanisme is, naast de directe cytotoxische effecten van Melphalan.

In eerdere pilotstudies hebben we de immuuncelpopulaties in het bloed voor en na ILP geanalyseerd. Er was een drastische toename van de frequentie van CD11b+ DC's in het bloed 4 weken na ILP, die terugkeerde naar de basisniveaus 12 weken na ILP (in manuscript). Bovendien was er bij vier van de twaalf patiënten (33%) die met ILP werden behandeld, een opvallende stijging van de Melan-A specifieke CD8+ T cellen in het bloed 4 weken na ILP, terwijl de niveaus 12 weken na ILP weer op de basislijn kwamen (Figuur 3A in protocol) (13). Melanoompatiënten met hoge absolute aantallen CD8+ T-cellen in het perifere bloed, hoge nummers van CD45RA CD8 + T cellen en hoge expressie van de activeringsmarker HLA-DR voorafgaand aan ILP, hadden meer kans om een volledige klinische respons (CR) te bereiken (figuur 3B in protocol) (13). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een vervolgonderzoek, met 43 ILP behandelde patiënten met een in-transit melanoom metastasen (14).

Hoewel deze resultaten verder moeten worden gevalideerd in grotere prospectieve studies, bieden ze een indirecte ondersteuning van het concept van immunogene celdood na ILP bij menselijk melanoom, en wijzen ze in de richting van CD8+ T-cellen als een relevante effectorcel populatie.

Programmed death-1 (PD-1) is een immuuncheckpointreceptor die de antitumoractiviteit van de T-cel regelt bij interactie met zijn ligand

programmed cell death 1 ligand (PD-L1). Het is aangetoond dat blokkerende antilichamen die de interactie tussen PD-1 en PD-L1 voorkomen, de T-cellen reactiveren en de anti-tumor immuniteit herstellen, met als gevolg een verlengde overleving voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. PD-L1 kan zowel door melanoomcellen als door myeloïde immuuncellen tot expressie worden gebracht (15).

Nivolumab is een humaan IgG4 anti-PD-1 monoklonaal antilichaam en wordt gebruikt als een eerstelijnsbehandeling voor inoperabel of gemetastaseerd melanoom. Niet alle patiënten reageren op een anti-PD-1 behandeling, en reeds bestaande CD8+ T cellen in de tumor lijken cruciaal voor de klinische respons. Een vooruitstrevend concept is dus om anti-PD-1 behandeling te combineren met andere immunomodulerende therapieën die CD8+ T cellen activeren.

1. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(8):587-96.
2. Creech O, Jr., Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616-32.
3. Minor DR, Allen RE, Alberts D, Peng YM, Tardelli G, Hutchinson J. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. *Cancer*. 1985;55(11):2638-44.
4. Stehlin JS, Jr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
5. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist*. 2010;15(4):416-27.
6. Tesniere A, Panaretakis T, Kepp O, Apetoh L, Ghiringhelli F, Zitvogel L, et al. Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):3-12.
7. Apetoh L, Mignot G, Panaretakis T, Kroemer G, Zitvogel L. Immunogenicity of anthracyclines: moving towards more personalized medicine. *Trends Mol Med*. 2008;14(4):141-51.
8. Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res*. 2011;71(3):768-78.
9. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini JL, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. 2007;13(1):54-61.
10. Apetoh

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509265-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het evalueren van de veiligheid en het effect van geïsoleerde ledemaat perfusie samen met Nivolumab als een manier om de effectiviteit te verhogen en meer inzicht te geven in de vroege immunologische mechanismen. In de eerste fase/ Ib-gedeelte zullen 20 patiënten worden geregistreerd en gevolgd voor een minimum van 3 maanden. Een onafhankelijke data safety monitoring board (DSMB) zal de veiligheid continu evalueren en de ernst van de voorvallen beoordelen en ook adviseren om het onderzoek te stoppen indien nodig. De volgende veiligheidsdoelstellingen zullen worden geëvalueerd:

- Ernstige ongewenste voorvallen
- Ongewenste gebeurtenissen

Als de DSMB geen veiligheidsproblemen vindt, gaat de proef door als een fase II-proef. (Doelstellingen zie hieronder)

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde proef. Patiënten worden gerandomiseerd naar ILP met Nivolumab of ILP met placebo. Actieve follow-up gedurende 3 jaar.

Arm A: ILP + Nivolumab 480mgx1

Arm B: ILP + Placebo x1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: ILP + Nivolumab 480mgx1 Arm B: ILP + Placebo x1

Inschatting van belasting en risico

Er zijn tal van onderzoeken uitgevoerd en nog steeds gaande met immunocheckpointremmers bij patiënten met melanoom van de huid. De behandeling is al goedgekeurd voor melanoom in de vorm van ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab en heeft een zeer goed klinisch effect met verlengde overleving.

De halfwaardetijd van nivolumab in deze dosis is ongeveer 4 weken, en in tegenstelling tot eerdere studies waar herhaalde doses om de 3 tot 4 weken worden gegeven, zal slechts één dosis van het geneesmiddel worden gegeven. Het profiel van de bijwerking zal dus naar verwachting zeer laag zijn, aangezien de bijwerkingen zich meestal voordoen na herhaalde injecties met het geneesmiddel. De ernstige bijwerkingen die tot nu toe gezien zijn na langdurige behandeling zijn koorts, vermoeidheid, braken, maagpijn, maagklachten, verlies van eetlust, losse of waterige ontlasting, kortademigheid, lage bloedspiegels, rugpijn, zwakte, rode bloedcellen en zelfs immuunbijwerkingen zoals hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie, infuusreacties en immunologische reacties in de dikke darm, lever, huid, longen, hypofyse, nieren, spieren, alvleesklier en ogen.

Het profiel van de ongewenste bijwerking na ILP is bekend en veroorzaakt vooral

lokale effecten in het geperfundeerde ledemaat, met zwelling en roodheid als belangrijkste symptomen. In zeldzame gevallen kan dit leiden tot een compartimentsyndroom waarbij fasciotomie nodig kan zijn.

Een combinatiebehandeling met ILP (met behulp van Melphalan en/of Tasonermin) en Nivolumab is nog niet eerder uitgevoerd, maar de bijwerkingen zijn niet overlappend. Nivolumab behandeling veroorzaakt immuun gerelateerde bijwerkingen, terwijl de ILP behandeling lokale symptomen veroorzaakt door de toxische effecten van hyperthermie en chemotherapie.

Er is een risico op lekkage tijdens de ILP, en de lekkage wordt nauwlettend in de gaten gehouden met behulp van een continue isotopenmeting. De bovengrens voor toelaatbare lekkage volgens de productinformatie voor Tasonermine is 10%, en als die grens wordt bereikt, moet de behandeling worden stopgezet. Daarom, de hypothetisch hoogste systemische blootstelling aan zowel Melphalan als Tasonermin is respectievelijk 15mg (10% van de maximale dosis 150 mg) en 0,4mg (10% van 4 mg). In de grootste reeks die melding maakt van lekkage, waaronder 438 ILP's met Melphalan, is een cumulatieve systemische lekkage na ILP van 0,9 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval 0,7-1,1 procent) te zien. Elk potentieel lek wordt geverifieerd voordat een geneesmiddel wordt toegediend, en in het Sahlgrenska University Hospital ligt het lek in de meeste gevallen (>95%) tussen 0% en 1%, en geen enkele patiënt had in de moderne tijd een lek van meer dan 10% (ongepubliceerde gegevens). Op basis van een typische dosis van 50-100 mg Melphalan en een leksnelheid van 1% is de systemische dosis eerder 0,5-1mg Melphalan en op basis van een maximale dosis van 4 mg Tasonermin is de systemische dosis 0,04 mg.

Voor een ziekte als gemetastaseerd maligne melanoom, waarbij de meest effectieve behandeling met ILP vandaag de dag slechts bij ongeveer 60% van de patiënten een volledige respons krijgt, wordt het zeer belangrijk geacht om de mogelijkheid van nieuwe behandelingschema's te evalueren. In het licht van deze situatie wordt de baten-risicobalans als gunstig beschouwd voor een klinische evaluatie van combinatietherapie met Nivolumab en ILP.

Contactpersonen

Publiek

Sahlgrenska University Hospital

SE 413

Gothenburg 45

SE

Wetenschappelijk

Sahlgrenska University Hospital

SE 413

Gothenburg 45

SE

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. Man of vrouw ouder dan 18 jaar.
2. Ondertekende en van datum voorziene schriftelijke geïnformeerde toestemming voor het begin van het specifieke protocol procedures.
3. Histologisch of cytologisch bewezen in-transit metastasen van maligne melanoom met of zonder regionale lymfekliermetastasen (AJCC v8 fase N1c, N2c en N3c).
4. Meetbare ziekte met ten minste 1 metastase van ten minste 5 mm
5. ECOG-prestatiestatus van 0-2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Levensverwachting van minder dan 6 maanden
2. Onvermogen om bepaalde informatie te begrijpen of om onderzoeksprocedures te ondergaan volgens het protocol
3. Zwangerschap of borstvoeding. Vrouwen die een mogelijkheid hebben tot zwangerschap, moeten binnen 24 uur tot het begin van het onderzoek een

negatieve zwangerschapstest laten uitvoeren.

4. Patiënten moeten akkoord gaan met het volgen van de instructies voor de anticonceptiemethode gedurende 5 maanden (vrouwen) en 7 maanden (mannen) na de behandeling, zoals beschreven in rubriek 8.4.

5. Medische voorgeschiedenis van ischemische hartziekte of congestief hartfalen met een LVEF <40%.

6. Medische voorgeschiedenis van COPD of andere chronische longaandoeningen met PFT's die wijzen op een FEV<50% voorspeld voor de leeftijd.

7. Verminderde nierfunctie gedefinieerd als S-Creatinine $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ of Creatinine klaring <40 mL/min, berekend met behulp van de Cockcroft en Gault formule.

8. Verminderde leverfunctie (gedefinieerd als ASAT, ALAT, bilirubine $> 1,5 \text{ ULN}$ en PK-INR $> 1,5$) of een medische voorgeschiedenis van levercirrose of portaalhypertensie.

9. Verlaagde leukocyten of trombocyten gedefinieerd als een leukocytentelling < $2,0 \times 10^9/\text{L}$ en trombocytentelling < $100 \times 10^9/\text{L}$

10. Actieve, bekende of verdachte auto-immuunziekte. De proefpersonen mogen zich inschrijven als ze vitiligo, diabetes mellitus type I, residuele hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuunziekte hebben waarvoor alleen een hormoonvervanging nodig is, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen waarvan niet verwacht wordt dat ze zich opnieuw zullen voordoen bij afwezigheid van een externe trigger.

11. Heeft aanwijzingen van interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis.

12. Een aandoening die systemische behandeling vereist met corticosteroïden ($> 10 \text{ mg}$ per dag prednison-equivalenten) of andere immunosuppressieve medicijnen binnen 30 dagen na toediening van het studiemedicijn. Ingeademde of actuele steroïden en bijniervervangende doses $> 10 \text{ mg}$ per dag prednisone-equivalenten zijn toegestaan in afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte.

13. Heeft een actieve infectie die een systemische therapie vereist.

14. Heeft een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen voor de eerste dosis proefbehandeling en 3 maanden na de behandeling.

15. Heeft een gelijktijdige behandeling met een van de volgende behandelingen: IL 2 of andere niet-studie-immunotherapieschema's; cytotoxische chemotherapie met uitzondering van melphalan (ILP); andere onderzoekstherapieën 30 dagen voor en na de behandeling in deze proef.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2021
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alkeran
Generieke naam:	Melphalan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Beromun
Generieke naam:	Tasonermin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
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
CTIS	CTIS2023-509265-21-00
EudraCT	EUCTR2017-004200-21-NL
CCMO	NL72569.031.20