

Multicenter fase 1b trial voor het testen van de neo-adjuvante combinatie van domatinostat, nivolumab en ipilimumab in RECIST 1.1-meetbare stadium III melanoompatiënten van cutane of onbekende origine met een hoge of lage interferon gamma signatuur - DONIMI.

Gepubliceerd: 20-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair doel: - Om de veiligheid en haalbaarheid van neo-adjuvante behandeling met nivolumab +/- domatinostat +/- ipilimumab te testen - Om de pathologische reponse rates van nivolumab +/- domatinostat +/- ipilimumab te identificeren Secundair doel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DONIMI

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Overige ondersteuning: 4SC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: domatinostat, ipilimumab, melanoom, nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid en haalbaarheid gemeten als naleving van de tijdslijn in het studie protocol. Een behandelarm zal als niet haalbaar worden verklaard als 2/5 of 4/10 patiënten niet kunnen worden geopereerd zoals gepland (week 6 +/- 1 week) vanwege behandeling-gerelateerde bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Pathologische response rates (pPr, near-pCR, en pCR).
- Frequentie van behandeling-gerelateerde toxiciteiten zoals gemeten volgens CTCAE 5.0.
- Relapse-vrije survival (RFS).
- Identificatie van RNA signatures geassocieerd met pathologische repons en RFS voor elke arm.
- Karakterisatie van veranderingen in immuuninfiltraten/markers bij week 3 of 6 vergeleken met baseline NanoString DSP technologie.
- Inter-arm vergelijking van de expansie van tumor-residente T-cell klonen, gemeten met TCR sequencing van de baseline tumor biopt en PBMC samples van baseline, week 3 en week 6.

- Feces microbiom diversiteit analyses en de correlatie met pathologische respons en toxiciteiten.
- Kwaliteit van leven gemeten met de EORTC QLQ C30, de Melanoma Subscale en Melanoma Surgery Subscale van FACT-M, de Cancer Worry Scale, HADS vragenlijsten en beoordeling van werk prestaties.

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 om op de lange termijn voordeel te induceren of zelfs te genezen. Vooral de combinatie van ipilimumab en nivolumab induceert een hoge respons. Momenteel wordt de combinatie ipilimumab en nivolumab getest in de adjuvante setting in stadium III melanoom, nadat is gebleken dat ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab monotherapie allen relapse free survival (RFS) verbeterden, en overall survival (OS) in fase 3 trials. Daarnaast verbetert de adjuvante therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van de BRAF+MEK inhibitor combinatie van dabrafenib en trametinib in BRAFV600E/K mutatie-positieve patienten de RFS en OS.

In tegenstelling tot chemotherapeutische benaderingen, zijn immunotherapeutische benaderingen afhankelijk van voldoende activering van het immuunsysteem. Om volledig geactiveerd te worden, heeft een T-cel 2 signalen nodig. Voor het eerste signaal wordt het (tumor-) antigeen gepresenteerd in het major histocompatibility complex (MHC) op de antigeen-presenterende cel (APC) aan de T-celreceptor (TCR) op de T-cel (signaal 1). Tegelijkertijd moduleren een groot aantal co-remmende en co-stimulatoire interacties - zogenaamde T-cel checkpoints - het resultaat van de TCR - pMHC interactie. Het is aangetoond dat antilichamen-gebaseerde interferentie met de T-cel checkpoints CTLA-4 en PD-1 de tumor-specifieke T-cel response verbetert en resulteert in een klinisch significant voordeel bij patiënten met melanoom en andere kankersoorten.

Het idee dat T-cel checkpoint remming van grootse waarde is op het moment dat de TCR wordt getriggerd, heeft mogelijk belangrijke gevolgen voor het gebruik van checkpoint gerichte antilichamen als adjuvante therapie. De hoeveelheid antigeen dat zorgt voor dit signaal 1 correleert met de tumor load, waardoor kan worden aangenomen dat adjuvante immuuntherapie het meest efficiënt werkt als de adjuvante behandeling voor de operatie gegeven wordt (neo-adjuvante

behandeling). Het NKI heeft dit concept getest, en in deze fase 1 studie werd de neo-adjuvante en adjuvante toediening van 4 kuren ipilimumab en nivolumab getest in stadium 3 melanoom patiënten (OpACIN, CA209-278, NCT02437279). Deze studie heeft laten zien dat neo-adjuvante immuuntherapie mogelijk is, maar in het standaard schema (4 kuren ipilimumab 3mg/kg + nivolumab 1mg/kg) te toxisch voor (neo)adjuvante toediening. De pathologische responses na enkel 6 weken van neo-adjuvante ipilimumab en nivolumab waren hoog met 78% en alle responders waren vrij van relapse na een mediane follow-up van 32 maanden. De expansie van tumor-residente T-cellen werd vaker gezien na neo-adjuvante toediening en baseline interferon (IFN)-gamma signature was geassocieerd met de uitkomst (IFN-gamma lage patiënten hadden een hele hoge kans op relapse na neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab).

De waargenomen haalbaarheid en pathologische reactie, in combinatie met de waargenomen toxiciteit, vormden de rationale voor het design van de volgende fase trial, de OpACIN-neo (NCT02977052). Deze trial vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab in 3 verschillende doserings schema's. De OpACIN-neo trial bevestigde de hoge effectiviteit van anti-CTLA-4 en PD-1 in de neo-adjuvante setting en ontdekte een combinatieschema (ipilimumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg) welke als best getoleerd werd (20% graad 3/4 toxiciteit met geen specifieke graad 3/4 toxiciteit >5%), waarbij de effectiviteit werd behouden (77% pRR). Opnieuw verdeelde de baseline IFN-gamma signature patiënten met een hoge kans op relapse (IFN-gamma signature laag) en geen/lage kans op relapse (IFN-gamma signature hoog) na neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab. Deze combinatie wordt momenteel getest in het PRADO extensie cohort om de response rate en toxiciteit rate te bevestigen in een groter cohort van patiënten.

Omdat echter slechts 77-78% van de patiënten een pathologische respons heeft na neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab en patiënten zonder pathologische respons een hoge kans hebben op relapse, zijn nieuwe behandelcombinaties nodig, welke responses kunnen induceren in patiënten die niet reageren op neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab. Naast een lage IFN-gamma signature, worden patiënten die een relapse krijgen na neo-adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab gekenmerkt door een lage PD-L1 expressie, lage tumor T-cel infiltratie en lage B2M expressie.

Domatinostat is een oral beschikbare HDACi die specifiek de klasse I HDAC isotypes 1, 2 en 3 remt. Uit preklinische studies is gebleken dat domatinostat Wnt en Hedgehog (HH) signaling pathways remt, welke relevant zijn voor proliferatie, differentiatie en metastase van tumorcellen. Daarnaast is gebleken dat domatinostat de tumor T-cel infiltratie, MHC en CD8 expressie en presentatie van tumor-geassocieerde antigenen verhoogt. In muismodellen leidt de combinatie van domatinostat met checkpoint inhibitors (PD-1 of PD-L1) tot verminderde tumorgroei en verlengde overleving. Dit maakt domatinostat een aantrekkelijke combinatiepartner voor checkpoint inhibitors en andere immuuntherapieën. In 2 lopende fase 1b/2 klinische trials leidt de combinatie van domatinostat met anti-PD-(L)1 niet tot een verhoging in de frequentie of

intensiteit van immuungerelateerde bijwerkingen. Domatinostat kan daarom een goed getoleerde combinatiepartner zijn voor checkpoint remmende antilichamen in stadium III melanoom.

Deze hypothesen vormen de rationale voor DONIMI, een fase 1b trial die de combinatie van domatinostat + nivolumab of nivolumab monotherapie test in IFN-gamma signature hoog patiënten en domatinostat + nivolumab of domatinostat + nivolumab + ipilimumab in IFN-gamma signature laag patiënten met stadium III melanoom.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Om de veiligheid en haalbaarheid van neo-adjuvante behandeling met nivolumab +/- domatinostat +/- ipilimumab te testen
- Om de pathologische reponse rates van nivolumab +/- domatinostat +/- ipilimumab te identificeren

Secundair doel:

- Om alle graad toxiciteit te beschrijven
- Om relapse-vrije survival te beschrijven
- Om subgroepen van patiënten te identificeren die baat hebben bij de individuele schema's
- Om de immuunactiverende capaciteit van de combinatieschema's te vergelijken
- Om baseline biomarkers die pCR/pnCR voorspellen te identificeren
- Om gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 1b trial met 50 stadium III melanoompatiënten.

Randomisatie is afhankelijk van de IFN-gamma signature in de tumor.

IFN-gamma signature lage patiënten worden gerandomiseerd naar:

- 6 weken neo-adjuvante behandeling met domatinostat + nivolumab (10 patiënten)
- 6 weken neo-adjuvante behandeling met domatinostat + nivolumab + ipilimumab (20 patiënten; de eerste 5 patiënten krijgen 200 mg domatinostat 1x daags. In eerste instantie was de studie zo opgezet dat na de eerste 5 patiënten in deze arm zou worden geevalueerd of de volgende patiënten op deze dosis zouden blijven, of dat de dosis verhoogd zou worden naar 200 mg domatinostat 2x daags. Gebaseerd op de veiligheids data van de eerste 5 patiënten heeft de DSMB geadviseerd om door te gaan met dezelfde dosis van 200 mg domatinostat 1x daags en nog een keer een potentiële dosis verhoging te evalueren na in totaal 10 patiënten. Nadat 10 patiënten behandeld waren, heeft de DSMB geadviseerd dat het veilig was om de dosis te verhogen naar 200 mg domatinostat 2x daags. Voor de evaluatie van de veiligheid worden er daarom 5 extra patiënten toegevoegd aan deze arm).

IFN-gamma signature hoge patiënten worden gerandomiseerd naar:

- 6 weken neo-adjuvante behandeling met nivolumab (10 patiënten)
- 6 weken neo-adjuvante behandeling met domatinostat + nivolumab (10 patiënten).

Na 6 weken neo-adjuvante behandeling volgt een operatie waarbij de aangedane lymfeklieren verwijderd worden. Na de operatie (vanaf week 12) zullen de patiënten starten met adjuvante behandeling (nivolumab of pembrolizumab) voor 1 jaar volgens de standaard van het instituut. In geval van geen pathologische repons na neo-adjuvante immuuntherapie, kan de alternatieve toediening van adjuvante debrafenib + trametinib worden overwogen in BRAF V600 E/K mutatie positieve patiënten.

In het geval dat 2/5 of 4/10 patiënten in een arm niet in staat zijn om hun lymfeklier operatie te ondergaan op week 6 +/- 1 door behandeling-gerelateerde toxiciteit, zal de arm onhaalbaar verklaard worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 6 weken voor de operatie behandeld met de combinatie nivolumab +/- domatinostat +/- ipilimumab. Er wordt extra bloed afgenomen tijdens screening, week 3, en week 6 (voor de operatie). CT scans worden gedaan bij baseline en bij week 6. Follow-up start bij week 12 met een CT of PET/CT scan volgens de nationale/institutionele standaard voor hoog-risico melanoom.

Inschatting van belasting en risico

Standaard adjuvante therapie voor patiënten met hoog-risico stadium III melanoom is tegenwoordig nivolumab, pembroluzimab, of adjuvante debrafenib + trametinib (voor BRAF V600 mutante patiënten). Deze standaard opties zijn gebaseerd op fase 3 trials die tot nu toe een verbeterde RFS lieten zien zonder een significante verbetering van de overall survival (OS).

Adjuvante nivolumab en pembroluzimab verbeterden significant de RFS (vergeleken met respectievelijk ipilimumab en placebo). Behandeling-gerelateerde graad 3/4 toxiciteit rates waren laag met 14,4% en 14,7%. Adjuvante debrafenib + trametinib verbeterde de RFS significant in BRAF V600 mutatie-positieve patiënten. Graad 3/4 toxiciteit was 41% vergeleken met 14% in de placebo arm, en dus duidelijk hoger dan voor adjuvante anti-PD-1.

De deelnemers in deze DOMINI trial worden behandeld met een of twee immuuntherapieën (ipilimumab, nivolumab) die immuungerelateerde bijwerkingen induceren en een HDACi (domatinostat), waardoor een hogere graad 3/4 toxiciteit rate van minstens 20% verwacht wordt (gebaseerd op de OpACIN-neo trial data). Daarom is het te verwachten dat de rate van graad 3/4 toxiciteit hoger is dan voor anti-PD-1 adjuvante behandeling, maar lager dan voor de standaard adjuvante BRAF + MEK inhibitie. Zulke immuun-gerelateerde bijwerkingen zouden ervoor kunnen zorgen dat de operatie niet op tijd kan plaatsvinden, maar dit is niet geobserveerd in de OpACIN en OpACIN-neo trials.

Domatinostat is momenteel onder evaluatie in twee fase 1b/2 trials in

combinatie met pembrolizumab en in combinatie met avelumab (SENSITIZE en EMERGE). Het patroon van bijwerkingen in de combinatie trials waren mild tot gemiddeld en gelijk met dat van de TOPAS monotherapie trial. Tot nu toe was geen verhoging in de frequentie of intensiteit van immuungerelateerde bijwerkingen te zien in combinatie met anti-PD-(L)1 antilichamen. Dit is ook de verwachting voor de drievoudige combinatie van ipilimumab, nivolumab en domatinostat in stadium III patiënten.

Extra handelingen die deelname in deze trial met zich meebrengen zijn extra bloedafnames, 2 extra CT-scans, verzamelen van ontlasting en 2 (en 3 in geval van relapse) extra tumor bipten.

Aan de andere kant, patiënten die in deze trial behandeld worden met neo-adjuvante checkpoint inhibitie en HDACi kunnen beoordeeld worden aan de hand van hun pathologische respons en zo nodig kan de behandeling aangepast worden voor de adjuvante therapie. Dit kan leiden tot een voordeel voor de individuele patiënt voor hun uitkomst vergeleken met vasthouden aan enkel de standaard adjuvante therapie.

Om de veiligheid van deze patiënten te waarborgen wordt er een data safety monitoring board geïnstalleerd, en een strikte veiligheidsregel wordt gehanteerd, waarbij een behandel cohort zal worden gesloten als 2/5 of 4/10 patiënten niet in staat zijn om hun lymfeklier operatie te ondergaan vanwege behandeling-gerelateerde bijwerkingen van de neo-adjuvante immunotherapie combinatie.

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 Status 0 of 1.
- Cytologisch of histologisch bevestigd resectabel stadium III melanoom met minimaal een meetbare lymfknoop metastasen (meetbaar volgens RECIST 1.1), die kunnen worden gebiopteerd, en geen in-transit metastasen binnen de afgelopen 6 maanden.
- IFN-gamma signature laag of hoog volgens de NanoString test (IFN-gamma signature gemiddeld is niet toegestaan).
- Geen andere maligniteiten, behalve voldoende behandeld, en een kankergerelateerde levensverwachting van minstens 5 jaar.
- Patiënten die een quadruple tumor biopsie willen ondergaan en extra bloedafnames tijdens screening, bij week 3 en in geval van terugkeer van de ziekte.
- Geen immunosuppressieve medicatie binnen 6 maanden voor registratie in de studie.
- Screening laboratoriumwaarden moeten aan de volgende criteria voldoen: WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$, Neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, Hemoglobin ≥ 5.5 mmol/L, Creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, AST $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, ALT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, Bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$.
- Normale LDH.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben (minimum sensitiviteit 25 IU/L of gelijkwaardige hoeveelheden van HCG) binnen 24 uur voor de start van ipilimumab en/of nivolumab.
- Patiënt is in staat om het protocol te begrijpen en zich hieraan te houden en heeft Informed Consent getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Op afstand gemetastaseerd melanoom.
- Uveamelanoom of mucosaal melanoom.
- In-transit metastasen in de afgelopen 6 maanden.
- Geen meetbare lymfknoop laesie volgens RECIST 1.1.
- Patiënten die een actieve autoimmuun ziekte hebben of gehad hebben waarvoor systemische steroiden of immuunonderdrukkende medicatie voor nodig is, behalve patiënten met vitilio of voorbijgaande astma.
- Patiënten met een actieve gastrointestinale ziekte die de absorptie van domatinostat kan belemmeren (op beoordeling van de onderzoeker), zoals colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, diabetes gastroparese, of andere syndromen gekarakteriseerd door malabsorptie.
- Eerdere immunotherapie gericht op CTLA-4 of PD-1/PD-L1.
- Eerdere radiotherapie.
- Patiënten worden geexcludeerd als ze positief testen voor hepatitis B virus oppervlakte antigen (HBV, sAg) of hepatitis C ribonucleic acid (HCV antilichaam), duidend op een acute of chronische infectie; behandelde en minstens een jaar vrij van HCV patiënten kunnen wel meedoen.
- Patiënten worden geexcludeerd als ze een geschiedenis hebben van positief testen voor human immunodeficiency virus (HIV) of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- Allergieën en Adverse Drug Reaction.
- Geschiedenis van allergie tegen componenten van de studiemedicatie.
- Geschiedenis van heftige overgevoeligheid tegen een monoklonaal antilichaam.
- Onderliggende medische aandoeningen die, volgens de onderzoeker, de toediening van de studiemedicatie gevaarlijk maken of de interpretatie van toxiciteit of bijwerkingen bemoeilijken.
- Patiënten met een baseline uitbreiding van QT/QTc interval, bijvoorbeeld herhaalde demonstratie van een QTc interval >450 msec (Grade 1 NCI-CTCAE); Long-QT-Syndroom) and patiënten die middelen ontvangen waarvan bekend is dat ze de QT interval verlengen en risico op Torsades de Pointes.
- Patiënten met cardiovasculaire ziekte, zoals:
 - Onstabiele angina pectoris binnen 6 maanden voor screening
 - Ongecontroleerde hypertensie
 - Congestive heart failure (New York Heart Association (NYHA) Class III of IV)) gerelateerd aan primaire cardiale ziekte
- Aandoeningen die anti-aritmische therapie vereisen (patiënten met status post pace marker implantatie kunnen geincludeerd worden)
- Symptomatische ischemische of severe valvulaire hartziekte, of een myocard infarct binnen 6 maanden voor inclusie in de studie
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Gebruik van andere onderzoeksmedicatie 30 dagen en 5 half-times voor registratie in de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	07-01-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Domatinostat
Generieke naam:	Domatinostat
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:	20-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
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	EUCTR2019-002878-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04133948
CCMO	NL70859.031.19