

Fase 1/2-onderzoek naar behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten in combinatie met nivolumab bij patiënten met uitbehandeld inoperabel melanoom

Phase 1/2 trial with tumor infiltrating lymphocytes in combination with nivolumab in pre-treated patients with inoperable melanoma

drs. M.K. van der Kooij¹, E.M.E. Verdegaaal², M. Slingerland³, F.M. Speetjens³, S.H. van der Burg⁴, H.W. Kapiteijn³

SAMENVATTING

De afgelopen jaren zijn veel nieuwe behandelingen op de markt gekomen voor patiënten met gemetastaseerd melanoom. Doelgerichte therapie met BRAF/MEK-remmers werkt door de sterke remming van het gemuteerde BRAF-eiwit, dat bij ongeveer de helft van de patiënten met gemetastaseerd melanoom gemuteerd is. Deze therapie is initieel erg effectief, maar doorgaans ontstaat binnen een jaar na start van de behandeling resistentie tegen deze middelen. Patiënten kunnen ook met immuuntherapie door middel van 'checkpoint'-remmers worden behandeld, ongeacht hun mutatiestatus. De systemische behandeling met 'checkpoint'-remmers bestaat uit antilichamen die T-lymfocytactivatie stimuleren door co-inhibitoire signalen te blokkeren. Ipilimumab is een antilichaam tegen CTLA-4 en werkt met name op de interactie tussen T-lymfocyten en antigen presenterende cellen (zoals dendritische cellen). Nivolumab en pembrolizumab zijn twee monoklonale antilichamen tegen PD1 en grijpen met name aan op de interactie tussen T-lymfocyten en

tumorcellen. Behandeling met deze therapieën kan leiden tot langdurige responsen van zelfs jaren. Ongeveer de helft van de patiënten blijkt op termijn progressief onder behandeling met immuuntherapie en doelgerichte therapie. Behandeling in onderzoeksverband is voor deze patiënten nog de enige mogelijkheid om klinische effecten te bereiken.

In het LUMC is onlangs uit een fase 1/2-onderzoek met tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL) in combinatie met lage dosering interferon-alfa gebleken dat deze combinatie veilig kan worden gegeven. Uit de voorlopige resultaten blijkt dat bij patiënten die progressief waren op 'checkpoint'-remmers en/of doelgerichte therapie stabilisatie van ziekte of zelfs een complete respons kan optreden met TIL-therapie. Door deze TIL-behandeling te combineren met anti-PD1 wordt beoogd zowel de klinische activiteit als de duur van de progressievrije overleving te verlengen bij uitbehandelde patiënten met niet-operabel stadium IIIc- of stadium IV-melanoom.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:244-7)

¹arts-onderzoeker, ²projectleider adoptieve celtherapie, ³internist-oncoloog, ⁴hoofd laboratorium medische oncologie, afdeling Medisch Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.K. van der Kooij, arts-onderzoeker, afdeling Medisch Oncologie, C7-P, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 529 89 80, e-mailadres: m.k.van_der_kooij@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anti-PD1, gemetastaseerd melanoom, immuuntherapie, T-celtherapie

Keywords: anti-PD1, immunotherapy, metastatic melanoma, T cell therapy

ONTVANGEN 20 FEBRUARI 2019, GEACCEPTTEERD 26 APRIL 2019.

SUMMARY

In recent years, many new systemic treatment options have become available for patients with metastatic melanoma. Targeted therapy with BRAF/MEK-inhibitors acts through the strong inhibition of the mutated BRAF protein; about half of the patients with metastatic melanoma has this mutation. This therapy is initially very effective, but usually the tumor acquires resistance to these drugs within a year after the start of treatment.

Patients can also be treated with immunotherapy with checkpoint inhibitors, regardless of their mutation status. The systemic treatment with checkpoint inhibitors consists of antibodies that stimulate T lymphocyte activation by blocking co-inhibitory signals. Ipilimumab is an antibody against CTLA-4 and acts predominantly on the interaction between T lymphocytes and antigen presenting cells (f.e. dendritic cells). Nivolumab and pembrolizumab are two

monoclonal antibodies against PD1 and act on the T lymphocytes tumor interaction. Treatment with these therapies can lead to long-term responses of several years. However, approximately half of the patients remain progressive under treatment with these forms of therapy. Treatment in trials is the only option for these patients.

In the LUMC, we have recently shown in a phase I/II study that the combination of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) with low dose interferon-alpha can safely be given to patients with metastatic melanoma. The preliminary data show that in patients refractory to checkpoint inhibitors and/or targeted therapy, stabilization of disease and even a complete response can still occur with TIL-therapy. By combining TIL treatment with anti-PD1, we want to extend both the response rate and the duration of progression-free survival in patients with non-operable stage IIIc or stage IV melanoma.

INLEIDING

In Nederland werd volgens de voorlopige cijfers in 2018 bij ongeveer 7.000 mensen een primair melanoom gediagnosticeerd. Ongeveer 20% van deze mensen ontwikkelt metastasen op afstand. Jaarlijks overlijden ongeveer 800 mensen ten gevolge van een melanoom.¹

Sinds 2010 zijn veel nieuwe behandelingen voor (gemetastaseerd) melanoom op de markt gekomen. In eerste instantie doelgerichte therapie met BRAF-remmers en (later) MEK-remmers voor patiënten met een BRAF-V600-mutatie. Snel daarop volgde de introductie van immuuntherapie met 'checkpoint'-remmers, namelijk anti-CTLA4 en anti-PD1, waarvoor in 2018 de Nobelprijs werd uitgereikt. Helaas is ongeveer 50% van de patiënten na verloop van tijd progressief na een behandeling met bovengenoemde doelgerichte en/of 'checkpoint'-therapie.

Onze gegevens betreffende behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL) in combinatie met lage dosering interferon-alfa als conditionerende en onderhoudsbehandeling laat zien dat patiënten die reeds progressief zijn gebleken op behandeling met doelgerichte en/of immuuntherapie nog steeds (langdurig) kunnen reageren op TIL-therapie.

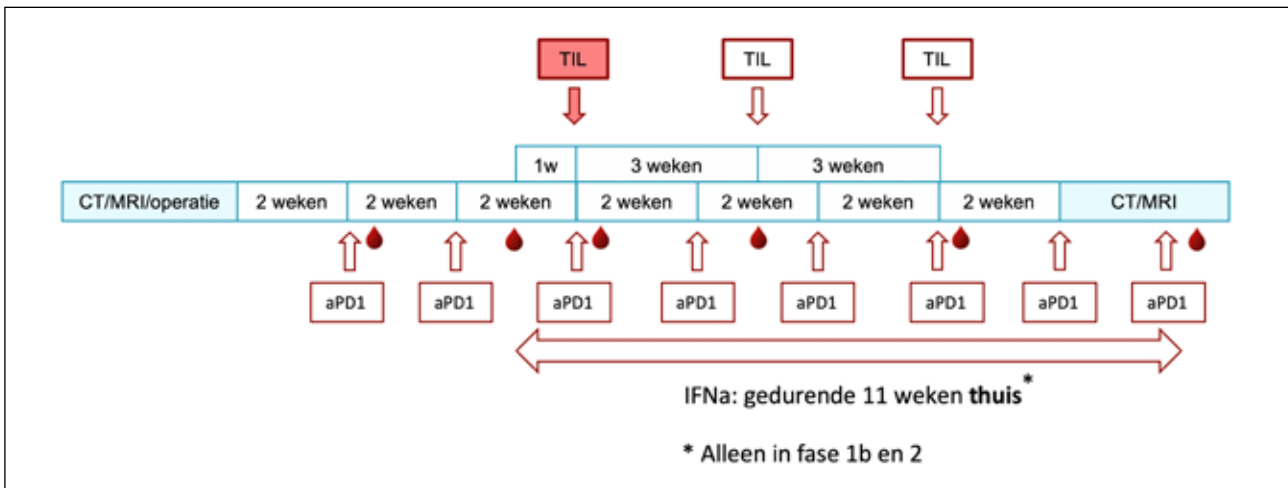
ACHTERGROND

De aanwezigheid van grote aantallen geactiveerde tumor-reactieve T-cellen is nodig voor een goede respons op PD1-remming.² Sinds 2004 worden in het Leids Universitair Medisch

Centrum (LUMC) patiënten behandeld met autologe T-cellen. In eerste instantie werden zij behandeld met uit het bloed geïsoleerde tumorspecifieke T-cellen, later is overgestapt op behandeling met TIL.³ Met TIL-therapie worden tumor-reactieve T-cellen in het laboratorium vermeerderd om ze daarna via een infuus aan de patiënt terug te geven.

Sinds de introductie van BRAF-, MEK-, CTLA4- en PD1-remmers zijn 23 patiënten behandeld die reeds progressief waren op de standaardbehandelingen. Bij vijf van de 23 patiënten (21,7%) treedt stabilisatie van ziekte op en bij één van de 23 (4,3%) patiënten een complete respons. Bij het nader onderzoeken van deze toegediende TIL bleek dat het merendeel van deze cellen PD1-positief is; een combinatie met een PD1-remmer is daarmee voor de hand liggend. Recentelijk is daarom in het LUMC gestart met een fase 1/2-onderzoek, het 'Adoptive Cell Therapy in metastatic MELanoma' (ACT-ME)-onderzoek, waarbij patiënten met uitbehandeld gemetastaseerd melanoom worden behandeld met een combinatie van anti-PD1 én tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL).

In de meeste TIL-therapieprotocollen worden patiënten gconditioneerd met chemotherapie met of zonder totale lichaamsbestraling voorafgaand aan de TIL-infusie, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met hoge dosering interleukine-2. De conditionerende behandeling leidt onder andere tot lymfopenie, waarmee 'ruimte' wordt gecreëerd voor de TIL. De onderhoudsbehandeling zorgt ervoor dat de toegediende TIL hun geactiveerde staat behouden en verhoogt



FIGUUR 1. Behandelschema van patiënten in het ACTME-onderzoek.

hun effectiviteit. In het eerder genoemde onderzoek bij het LUMC werd succesvol de standaard conditionerende en onderhoudsbehandeling vervangen door een lage dosering interferon-alfa (IFN-alfa). Deze behandeling bestaat uit subcutane injecties die de patiënten zelf thuis kunnen toedienen en leidt tot fors minder bijwerkingen dan de standaard conditionerende en onderhoudsbehandeling.³

Samenvattend zal in het ACTME-onderzoek worden getracht om simultaan geactiveerde T-cellen in de tumor te krijgen en het remmende signaal op deze T-cellen op te heffen door middel van anti-PD1-behandeling. De subcutane IFN-alfa-injecties dienen zowel als conditionerende als onderhoudsbehandeling.

DOEL VAN HET ONDERZOEK

In het fase 1a-deel van het onderzoek wordt de toxiciteit onderzocht van anti-PD1 in combinatie met TIL bij negen patiënten. Als deze combinatie veilig is gebleken, start het fase 1b- en later het fase 2-deel waarin IFN-alfa aan deze combinatie wordt toegevoegd. In het fase 1b-deel zijn toxiciteit en veiligheid de primaire eindpunten, in het fase 2-deel is dat (progressievrije) overleving. Daarnaast zullen meerdere (immunologische) parameters worden onderzocht.

IN- EN EXCLUSIECRITERIA

Patiënten met niet-operabel stadium IIIc- of IV-melanoom, die ouder zijn dan 18 jaar die reeds progressief zijn gebleken op de standaardbehandelingen (anti-PD1, anti-CTLA4 en indien van toepassing BRAF- en MEK-remming) kunnen worden geïncludeerd. Het moet mogelijk zijn om een metastase van minimaal 1 cm² te verwijderen of drie goede biopoten te nemen. Andere inclusiecriteria zijn: meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1, een WHO-status van 0-1, Hb \geq 6 mmol/l, granulocyten \geq 1.500/ μ l, lymfocyten \geq 700/ μ l,

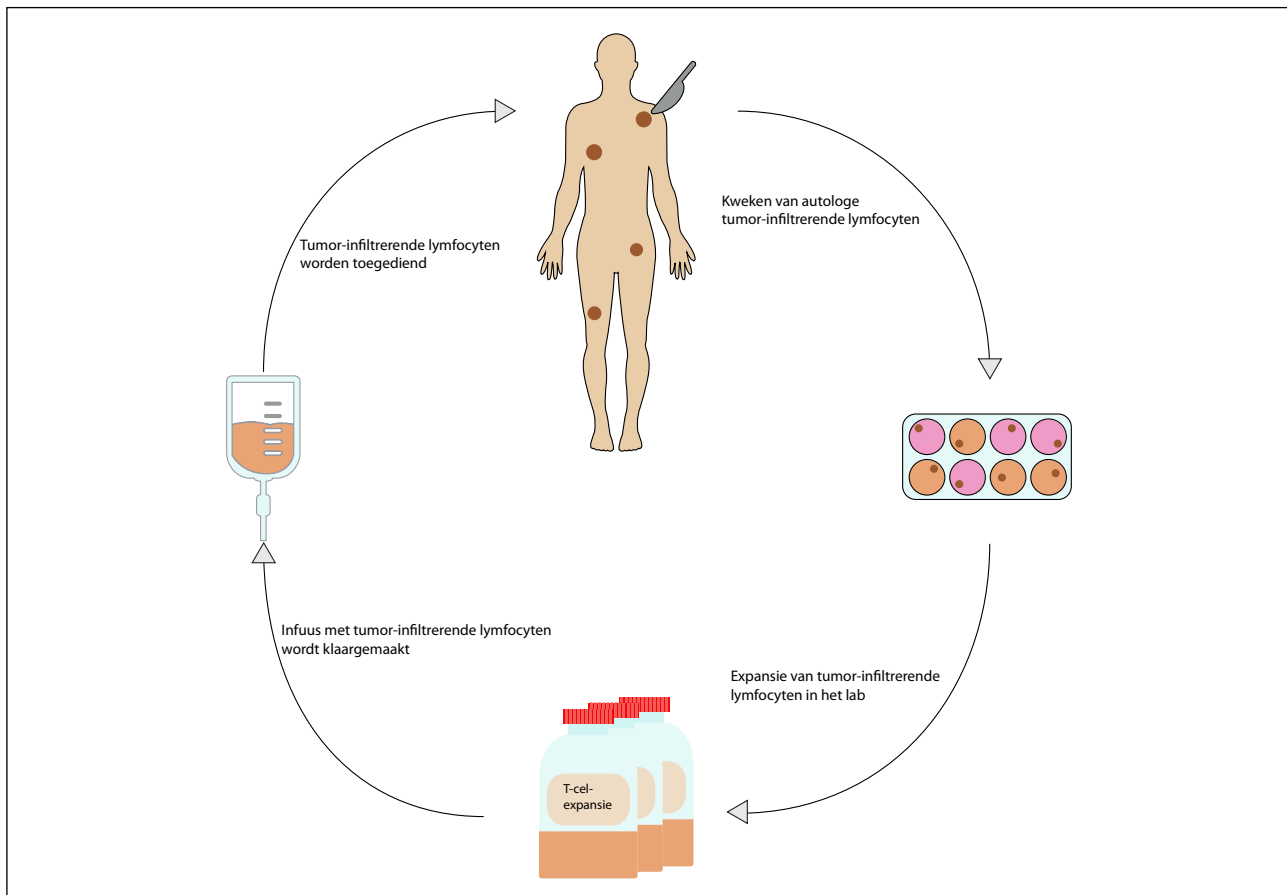
bloedplaatjes \geq 100.000/ μ l, klaring \geq 60 min/ml, serumbilirubine \leq 40 μ mol/l, ASAT/ALAT \leq 5 x de bovengrens van de normaalwaarde, LDH \leq 2 x de bovengrens van de normaalwaarde. Patiënten moeten seronegatief zijn voor HIV, hepatitis B, hepatitis C, HTLV en syfilis.

Patiënten met hersenmetastasen die neurologisch instabiel zijn gedurende twee maanden voor inclusie en/of daar dexamethason voor moeten gebruiken worden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria zijn: een levensverwachting van minder dan drie maanden, hartfalen (NYHA-klasse III of IV), actieve immunodeficiëntie, actieve auto-immuunziekte waarvoor patiënt immuunsuppressiva gebruikt of een actieve auto-immuunbijwerking van 'checkpoint'-therapie (vitiligo is geen exclusie criterium). Het chronisch gebruik van systemische steroïden (\geq 10 mg per dag prednisolon of een equivalent). Een andere maligniteit binnen twee jaar voor deelname aan het onderzoek (een andere vorm van huidkanker dan melanoom en in-situ-cervixcarcinoom zijn geen exclusiecriteria). Ten slotte mogen patiënten geen allergie hebben voor penicilline of streptomycine, deze middelen worden namelijk gebruikt bij het kweken van de TIL.

OPZET VAN HET ONDERZOEK

In het fase 1a-deel van het onderzoek zullen negen patiënten met niet-operabel stadium IIIc- of IV-melanoom worden behandeld met anti-PD1 en TIL. In het fase 1b- en 2-deel van het onderzoek zal conditionerende en onderhoudsbehandeling met lage dosering interferon-alfa in de vorm van subcutane injecties aan de anti-PD1 en TIL worden toegevoegd. In totaal zullen 25 patiënten worden behandeld met de combinatie van deze drie middelen (zie *Figuur 1*).

Alle patiënten krijgen minimaal één cyclus met drie TIL-infusies ($2,5-7,5 \times 10^8$ cellen) om de drie weken. Zes weken voor de eerste TIL-infusie wordt een metastase verwijderd of



FIGUUR 2. Het verkrijgen, kweken en teruggeven van TIL.

gebiopteerd om de TIL uit te kweken (zie *Figuur 2*). Vier weken voor de eerste TIL-infusie wordt gestart met anti-PD1 (3 mg/kg) tweewekelijks. In fase 1b/2 zullen patiënten een week voor de eerste TIL-infusie starten met dagelijks subcutane injecties IFN-alfa (3 miljoen IU) gedurende 11 weken in totaal. Deze behandeling ondersteunt en zorgt voor een gunstig milieu voor de TIL.

De respons wordt 14 weken na toediening van de eerste nivolumab geëvalueerd met een CT-thorax-abdomen en een MRI van de hersenen. Indien mogelijk zal ook een nieuw biopsie van een tumormetastase worden afgenomen om (immunologische) veranderingen in de tumor te onderzoeken.

Indien patiënt in fase 1b/2 na één cyclus een partiële respons of stabilisatie van ziekte heeft volgens RECIST versie 1.1, kan een tweede cyclus worden gegeven. Deze komt qua planning en behandeling overeen met de eerste cyclus. Patiënten uit fase 1a kunnen na het afronden van de eerste cyclus doorstromen naar fase 1b/2. Na het afronden van de cyclus/cycli worden patiënten volgens een vast schema twee jaar geëvalueerd.

STATUS

Het onderzoek is medio 2018 goedgekeurd door de CCMO,

naar verwachting zal het onderzoek tot medio 2022 lopen. Meer informatie over de behandelingen, in- en exclusiecriteria en de eindpunten is te vinden op www.clinicaltrials.gov (NCT03638375).

Meer informatie over andere onderzoeken voor patiënten met (gemetastaseerd) melanoom is te vinden op de website van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O): www.win-o.nl/klinische-studies/melanoom-trials.

Mocht u patiënten willen aanmelden voor het ACTME-onderzoek of vragen hebben, dan kunt u mailen naar: h.w.kapiteijn@lumc.nl.

REFERENTIES

1. Incidentie melanoom van de huid en externe genitaliën; landelijk; man & vrouw; invasief. www.cijfersoverkanker.nl. IKNL; updated 02-02-2019.
2. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71.
3. Verdegaal EM, Visser M, Ramwadhoebe TH, et al. Successful treatment of metastatic melanoma by adoptive transfer of blood-derived polyclonal tumor-specific CD4+ and CD8+ T cells in combination with low-dose interferon-alpha. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:953-63.