



Lokale immuuntherapie bij melanoom in een vroeg stadium – protocol synopsis voor een gerandomiseerde fase 2-studie

J.C.L. Notohardjo¹, M.W. Bekkenk², M.P. van den Tol³, A.J.M. van den Eertwegh⁴, T.D. de Gruijl⁵

Op dit moment zijn er na chirurgische excisie van de primaire tumor geen adjuvante behandelopties beschikbaar voor patiënten met een stadium I-II melanoom. Eerdere studies naar lokale toediening van CpG-B, een Toll-like-receptor-9 (TLR-9) agonist, op de excisieplek van het primaire melanoom lieten veelbelovende resultaten zien in patiënten met een stadium I-II melanoom. Het doel van de INTRIM-studie is bevestiging van deze resultaten in een grotere groep patiënten met stadium II melanoom.

INLEIDING

De incidentie van melanoom neemt jaarlijks toe. In 2018 stelde men in Nederland bij 7.046 nieuwe patiënten de diagnose melanoom [1], met voor het overgrote deel (85 tot 90 procent) een stadium I of II melanoom. [2] De behandeling bestaat uit een chirurgische resectie van het melanoom (en eventueel de schildwachtklier) met curatieve intentie, gevolgd door een *wait-and-see-beleid*. Patiënten met een hoog-risico stadium III melanoom komen tevens in aanmerking voor adjuvante behandeling met anti-PD1 of BRAF/MEK-remmers ter verkleining van de recidiefkans. Deze systemische behandeling met anti-PD1 of BRAF/MEK-remmers is belastend en kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. Bovendien is het erg kostbaar. [3-4] Voor patiënten met een stadium I-II melanoom zijn op dit moment geen (neo)adjuvante behandelopties beschikbaar. Ondanks de relatief gunstige prognose voor stadium I-II melanoom, bestaat er een risico op het ontwikkelen van een recidief en laten de 10-jaarsoverlevingspercentages [5] zien dat er voor deze groep van patiënten nog de nodige ruimte is voor verbetering. CpG-B, afgeleid van bacterieel DNA, is een oligonucleotide dat sterk bindt aan Toll-like-receptor-9 (TLR-9). TLR-9 is onder andere aanwezig op dendritische cellen, B cellen en NK-cellen. Binding van deze receptor leidt tot de activering van zogenaamde plasmacytoïde dendritische cellen en aanmaak van type-I interferonen, wat bijdraagt aan de activering van de anti-tumor immuunrespons. [6] Het voordeel van behandeling met CpG-B is dat het relatief goedkoop en eenvoudig is, zonder ernstige bijwerkingen. [7] Erder onderzoek met lokale injectie met CpG-B, eventueel in combinatie met het cytokine GM-CSF, liet veelbelovende resultaten zien in de behandeling van stadium I en II melanoom. Patiënten kregen 7 dagen voor de schildwachtklierprocedure een eenmalige intradermale injectie CpG-B (CPG-7909) of placebo op de plaats van de primaire tumor excisie toegediend.

Vergeleken met patiënten die met placebo waren geïnjecteerd, was bij met CpG-B geïnjecteerde patiënten sprake van meer geactiveerde dendritische cellen in de schildwachtklier, alsmede meer geactiveerde NK-cellen, en meer tumor-specifieke T-cellen; de laatste zowel in de schildwachtklier als in het bloed. Daarnaast vonden we in de schildwachtklieren van met CpG-B geïnjecteerde patiënten minder vaak melanoom-metastasen dan in de schildwachtklieren van de patiënten met placebo injectie. Dit wekte het vermoeden dat de versterking van de immuunrespons in de regionale lymfeklieren in staat is om melanoommetastasen in een vroeg stadium op te ruimen. Uiteindelijk vonden we na een mediane follow-up van ruim 7 jaar, dat CpG-B ook resulteerde in een verbetering van de recidiefvrije overleving. Van de 30 patiënten die met CpG-B waren geïnjecteerd, kregen 2 patiënten een recidief van de ziekte, en van de 22 patiënten die met placebo geïnjecteerd waren, kregen 9 patiënten een recidief van de ziekte. [7] In deze gerandomiseerde fase 2-studie, onderzoeken we het effect van de lokale behandeling met CpG-B IMO-2125 bij patiënten met een stadium II melanoom.

METHODE

Opzet van de studie

De INTRIM-studie is een dubbelblind, gerandomiseerde fase 2-studie (figuur) en is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov. In totaal zullen we deze studie 214 patiënten includeren met een stadium II melanoom en een Breslowdikte groter dan 2 mm (pT3-4cNoMo), die gepland staan voor een re-excisie en schildwachtklierprocedure. Patiënten die voor de studie in aanmerking komen worden (1:1) gerandomiseerd om 7-10 dagen voorafgaand aan de re-excisie en schildwachtklierprocedure een intradermale injectie met het middel IMO-2125 (Tilsotolimod®) of placebo te krijgen, op de plaats van de excisie van het primaire melanoom.

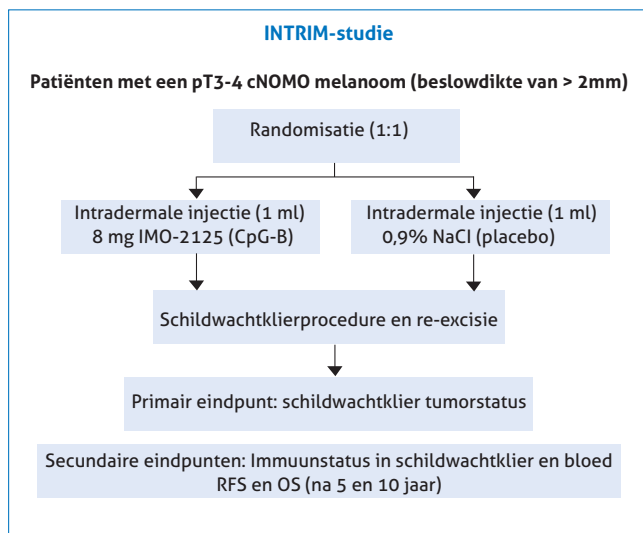
¹ Arts-onderzoeker, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

³ Oncologisch Chirurg, Afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

⁴ Medisch Oncoloog, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam

⁵ Onderzoeker, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam



Figuur. Studieopzet INTRIM-studie.

Het primaire eindpunt is de tumorstatus van de schildwachtlier. Secundaire eindpunten zijn de immuunstatus in de schildwachtlier en in het bloed, en de recidiefvrije- en de algehele overleving na 5 en 10 jaar.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn als volgt: histologisch bevestigde maligne melanoma cutis met een Breslowdikte >2.0 mm, in aanmerking komend voor een re-excisie en een schildwachtlierprocedure, WHO-performance score van ≤1. Daarnaast dienen vruchtbare mannen of vrouwen in te stemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie tot minimaal 90 dagen na de intradermale toediening. Patiënten met pathologisch bevestigde locoregionale- of afstandsmetastasen, die een andere maligniteit in de laatste 3 jaar hebben gehad, en patiënten met een actieve infectie of auto-immuunziekte kunnen niet deelnemen aan de INTRIM-studie (tabel).

Statistiek

Bij de geselecteerde groep patiënten met een pT3-4cNOMO melanoom verwachten we een tumor positief schildwachtlierpercentage van ongeveer 32% in de placebogroep. [1] De verwachting is om dit percentage te verlagen naar 17%. Op basis van deze percentages zullen er voor een eenzijdige Z-test

($p < 0.05$) in totaal 107 patiënten per behandelarm nodig zijn. Een interim-analyse wordt uitgevoerd na de inclusie van 54 patiënten in iedere arm.

Sub-studie: immuun monitoring

In totaal bekijken we bij 20 patiënten, uit geselecteerde ziekenhuizen, de immuunstatus in de schildwachtlier en in het perifere bloed.

Verwijzende centra en inclusie

De INTRIM-studie is goedgekeurd door de Medisch-Ethische Toetsingscommissie VUmc en momenteel geopend voor inclusie. Alle ziekenhuizen in Nederland kunnen zonder lokale METC-goedkeuring meedoen aan de studie. De gehele behandeling en follow-up vindt plaats bij de eigen specialist van het verwijzende centrum, met uitzondering van de *informed consent*-procedure en de intradermale toediening. Geïnteresseerden kunnen contact opnemen met het studieteam via intrim@amsterdamumc.nl

LITERATUUR

1. Incidentie melanoom van de huid en externe genitaliën. <https://cijfersoverkanker.nl>. Geraadpleegd op Februari 2020.
2. Huidkanker in Nederland. https://www.iknl.nl/getmedia/fddd879f-e15f-4193-b151-647b98167921/IKNL_huidkanker-in-NL_rapport_NKR.pdf. Geraadpleegd op Maart 2020.
3. Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot IV, et al; NVMO-commissie BOM. Adjuvant nivolumab bij stadium IIIB, IIIC of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Med Oncol* 2018;21(9):53-6.
4. Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot IV, et al. NVMO-commissie BOM. Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2018;21(9):47-50.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2105-10.
6. Molenkamp BG, Sluijter BJ, van Leeuwen PA, et al. Local administration of PF-3512676 CpG-B instigates tumor-specific CD8+ T-cell reactivity in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4532-42.
7. Koster BD, van den Hout M, Sluijter BJ, et al. Local adjuvant treatment with low-dose CpG-B offers durable protection against disease recurrence in clinical stage I-II Melanoma: data from two randomized phase II trials. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5679-86.

Tabel. In- en exclusiecriteria INTRIM-studie.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Histologisch bevestigde maligne melanoma cutis	Bekende hypersensitiviteit voor oligodeoxynucleotide
Breslow dikte van > 2.0 mm	Actieve auto-immuunziekte die behandeling behoeft op het moment van screening
Patiënten gepland voor een re-excisie en een schildwachtlierprocedure	Pathologisch bevestigde locoregionale- of afstandsmetastasen
Leeftijd van ≥ 18 jaar	Melanoom van een ander orgaan dan de huid
WHO Performance Status ≤ 1	Actieve systemische infecties waarvoor antibiotische behandeling nodig is
Vruchtbare mannen of vrouwen dienen in te stemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie tot minimaal 90 dagen na de intradermale toediening	Patiënten met een andere primaire maligne tumor die niet in remissie is voor ten minste 3 jaar*
Informed consent	Zwangere vrouwen en/of het geven van borstvoeding.

*met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, curatief behandelde gelokaliseerde prostaatkanker met niet-detecteerbare prostaat-specifiek antigeen, baarmoederhalskanker in situ bij biopsie of squameuze intra-epitheliale laesies op Papanicolaou (Pap) smear

KERNPUNTEN

- Van alle nieuw gediagnosticeerde melanoompatiënten wordt bij 85 tot 90 procent een stadium I of II melanoom vastgesteld.
- Hoewel er een risico bestaat op het ontwikkelen van een recidief na chirurgische excisie van de primaire tumor, zijn er geen (neo)adjuvante behandelopties beschikbaar voor patiënten met stadium I-II melanoom.
- Eerder onderzoek liet gunstige effecten zien van lokale behandeling met CpG-B bij stadium I-II melanoom.
- Een eenmalige intradermale toediening CpG-B, een Toll-like-receptor-9 (TLR-9) agonist, was in staat om zowel lokale als systemische immuunstimulatie te bewerkstelligen, en was geassocieerd met minder metastasen in de schildwachtlier en een verbeterde recidiefvrije overleving.
- In deze gerandomiseerde fase 2-studie, onderzoeken we het effect van de lokale behandeling met CpG-B (IMO-2125) bij patiënten met een stadium II melanoom. Het primaire eindpunt is de tumorstatus van de schildwachtlier.
- De gehele behandeling en follow-up vindt plaats bij de

eigen specialist van het verwijzende centrum, met uitzondering van de *informed consent*-procedure en de intradermale toediening in het Amsterdam UMC. Verwijzende centra hoeven daarom geen lokale METC goedkeuring aan te vragen.

TREFWOORDEN

immunotherapie – vroegstadium melanoom 0 – TLR-9

KEYWORDS

immunotherapy – early stage melanoma – TLR-9

FINanciële ONDERSTEUNING

De studie wordt gefinancierd door Idera Pharmaceuticals. De financierende organisatie heeft geen rol bij het ontwerp en de uitvoering van de studie, noch bij de analyse en interpretatie van de gegevens.

Belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Notohardjo

E-mail: intrim@amsterdamumc.nl