

Omkering van ongevoeligheid voor immunotherapie door fecale microbiota-transplantatie bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom of niet-melanoom huidkanker: een gerandomiseerde fase Ib/IIa-studie

Gepubliceerd: 24-02-2022 Laatste bijgewerkt: 24-08-2024

Primair: Onderzoek naar de werkzaamheid, gedefinieerd als klinisch voordeel (stabiele ziekte (SD), partiële respons (PR), complete respons (CR)) na 12 weken, bevestigd op een tweede scan na 4 weken, van een FMT-interventie met responder en non-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52200

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Omkering van ongevoeligheid voor immunotherapie door FMT

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: de AVL Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Donor-fecestransplantaties, Immunotherapie, Melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is klinisch voordeel (SD, PR, CR) bij 12 weken, bevestigd op een tweede scan na 4 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt voor de veiligheidsanalyse is het optreden van toxiciteit graad 3 of hoger.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met gevorderd melanoom zijn de behandelmogelijkheden aanzienlijk veranderd in de afgelopen 10 jaar. Zowel doelgerichte therapieën voor BRAF V600 gemuteerde melanomen, waarbij intracellulaire signalerende eiwitten (gemuteerd BRAF en downstream MEK) in de MAPK pathway geblokkeerd worden, en immuuntherapie, waarbij inhibitoire receptoren op geactiveerde T-cellen (CTLA-4 en PD-1) geblokkeerd worden, hebben de uitkomsten voor deze patiënten verbeterd met op zijn best vijf jaar overall overleving van 50%. Ondanks deze indrukwekkende resultaten, bezwijkt de meerderheid van de patiënten met uitgezaaid melanoom nog steeds aan de ziekte.

Voor niet-melanoom huidkanker is immuuntherapie ook de standaardbehandeling geworden in de laatste jaren. Voor patiënten met lokaal ongeneeslijk of uitgezaaid plaveiselcelcarcinoom induceert anti-PD-1 checkpoint inhibitie met cemiplimab objectieve responses in ongeveer 50% van de patiënten, met een duur van de respons langer dan 6 maanden in 57% van deze patiënten. Voor patiënten met een merkelcelcarcinoom zijn responses tot 68% gezien met anti-PD-(L)1 checkpoint inhibitors (avelumab, pembrolizumab of nivolumab). Toch reageert een significant deel van de patiënten met plaveiselcelcarcinoom of

merkelcelcarcinoom niet op deze behandeling of ontwikkelen een relapse na een initiële respons. Verdere goedgekeurde behandelopties zijn niet beschikbaar voor deze patiënten.

Daarom moeten andere mechanismen onderzocht worden die de anti-tumor immuunrespons kunnen verbeteren. Een van zulke mechanismen kan opgenomen zijn in het microbiom van de darm. Preklinische data laten zien dat de aan- of afwezigheid van bepaalde micro-organismen in de darm een belangrijke rol speelt in immuunresponses, inclusief anti-tumor immuniteit.

In een recent gepubliceerde studie analyseerden onderzoekers de darmflora in ontlasting samples van patiënten met uitgezaaid melanoom die wel of niet reageerden op anti-PD-1 behandeling. De aanwezigheid van bepaalde darmflora was sterk gecorreleerd met betere uitkomsten, terwijl de aanwezigheid van bactericide soorten gecorreleerd was met een slechtere uitkomst. Een ontlasting transplantatie van anti-PD-1 responders en niet-responders naar muizen gevolgd door een melanoom transplantatie en behandeling met anti-PD-1 liet zien dat enkel muizen die FMT hadden ontvangen van anti-PD-1 responders een anti-PD-1 anti-tumor respons hadden. Deze data bevestigen dat de capaciteit van de murine immuunsysteem om te reageren op anti-PD-1 beïnvloed kan worden door de darmflora.

FMT is op zichzelf geen nieuwe behandeling. FMT is met succes gebruikt om patiënten met multiple terugkerende *Clostridium difficile* infectie (rCDIs) van de dikke darm te behandelen, met genezingspercentages van 85%. Ook in ernstig immuungecompromiseerde patiënten lijkt FMT veilig en effectief voor de behandeling van rCDI, hoewel extra screening testen inbegrepen zijn om transmissie van laag-pathogene micro-organismen te voorkomen.

Concluderend kan gesteld worden dat manipulatie van de darmflora door donor FMT de immuunrespons bij zowel auto-immuun ziekten en kanker kan beïnvloeden, inclusief remissie in auto-immuun darmziekte of ernstige refractaire immuun-gerelateerde colitis, door het verhogen van een antikanker immuunrespons in de context van immuun checkpoint blokkade. Pre-klinische studies laten zien dat zowel CD4 als CD8 T-cel responses beïnvloed worden door FMT, waarschijnlijk door het verbeteren van de antigen presentatie door dendritische cellen. Dit wordt verder ondersteund door meerdere observationele (pre)klinische studies, waarin feces van R/NR patiënten overgebracht werd in muizen. Zij vonden dat gunstige darmflora geassocieerd was met verminderde tumorgroei, een hogere densiteit van CD8+ T-cellen infiltraat, verhoogde aantallen CD8+ T-cellen, hogere systemische levels van effector CD4+ en CD8+ T-cellen, en lagere levels van Tregs en myeloid-afgeleide suppressor cellen (MDSCs). Verder worden in klinische studies waarbij gebruik wordt gemaakt van FMT om ICI-niet responderende patiënten te behandelen, complete responses, partiele responses en stabiele ziekte gezien, met verlengde overall overleving. Het exacte onderliggende mechanisme wat bepaald welke patiënten wel of niet reageren, en wat de optimale FMT samenstelling is, is niet compleet bekend.

Gebaseerd op deze bevindingen in inflammatoire darmziekte en in kanker,

initiëren wij deze gerandomiseerde fase Ib/IIa studie die het effect (veiligheid en effectiviteit) van donor FMT op ongevoeligheid van uitgezaaid melanoom en niet-melanoom huidkanker patiënten die worden behandeld met immuun checkpoint inhibitors.

Doel van het onderzoek

Primair:

Onderzoek naar de werkzaamheid, gedefinieerd als klinisch voordeel (stabiele ziekte (SD), partiële respons (PR), complete respons (CR)) na 12 weken, bevestigd op een tweede scan na 4 weken, van een FMT-interventie met responder en non-responder patiënten als donoren bij patiënten met uitgezaaid melanoom en niet-melanoom huidkanker.

Secundair:

Onderzoek naar de veiligheid van FMT met responder en non-responder patiënten als donor bij patiënten met een uitgezaaid melanoom en niet-melanoom huidkanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase Ib/IIa-studie bij patiënten met een anti-PD-(L)1-refractair gemetastaseerd melanoom en niet-melanoom huidkanker die een FMT krijgen van ofwel een donor met goede response tijdens/na anti-PD-1 behandeling, ofwel een donor die progressie vertoont tijdens/na anti-PD-1 behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na randomisatie ontvangen patiënten 250 mg vancomycin, 4 keer per dag voor 4 dagen (dag -5 tot dag -2) en ze ondergaan een darmklaring op dag -1 (in totaal 1L MoviPrep). De FMT, afkomstig van donor groep R of donor groep NR, zal worden uitgevoerd door een maag-darm-lever arts middels een gastroscopie. Een totale hoeveelheid van 198mL (die een totaal van 60 gram feces bevat) zal worden gebruikt voor transplantatie. Behandeling met anti-PD-(L)1 zal worden voortgezet volgens het reguliere behandelingschema van de patiënt. De veiligheid en reactie op de behandeling zal worden geëvalueerd. Interventie: FMT, terwijl behandeld met anti-PD-(L)1. Lab: baseline, +2 weken, +6 weken en +12 weken na FMT. Feces sample: baseline, pre-FMT, +2 weken, +6 weken, +12 weken, en +16 weken na FMT. Tumor biopsie: baseline en +12 weken na FMT. CT scans: baseline, +12 weken en +16 weken na FMT.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met uitgezaaid melanoom die worden behandeld met eerstelijns of adjuvante immunotherapie en progressie vertonen (vooral degenen zonder een activerende mutatie in het BRAF V600 gen), hebben een slechte prognose. Momenteel zijn er geen goedgekeurde behandelopties, anders dan single agent

ipilimumab of TIL-therapie in het geval van progressieve ziekte. Voor patiënten met uitgezaaid plaveiselcelcarcinoom of merkelcelcarcinoom die progressieve ziekte tijdens immuuntherapie ontwikkelen, zijn verdere goedgekeurde behandelopties helemaal niet beschikbaar.

In deze fase Ib/IIa klinische studie stellen we voor om de transfer van fecale microbiota afkomstig van responderende of niet-responderende patiënten met uitgezaaid melanoom via FMT te combineren met immunotherapie (anti-PD-(L)1) om de IT niet-responsieve staat van de tumor micro omgeving om te keren tijdens immuun checkpoint blokkade. Patiënten die feces donoren worden zullen gescreend worden op co-morbiditeiten, en er zullen bepalingen van serum en ontlasting samples gedaan worden voor de aanwezigheid van potentiële pathogenen.

Patiënten met refractoir uitgezaaid melanoom of niet-melanoom huidkanker die worden behandeld met anti-PD-(L)1 zullen worden geïnformeerd en gevraagd worden om deel te nemen in deze gerandomiseerde fase Ib/IIa studie. Zowel omkering van ongevoeligheid en veiligheid zullen worden gemeten. Gezien de slechte levensverwachting, vinden wij de darm klaring, behandeling met antibiotica, en FMT middels gastroscopie, een acceptabele belasting. Gebaseerd op de resultaten van twee recent gepubliceerde studies van Baruch et al. en Davar et al. die geen significante bijwerkingen observeerden, directe toxiciteit van FMT of de combinatie met anti-PD-1 lijkt onwaarschijnlijk. Ernstige bijwerkingen zijn ook zeldzaam in FMT-behandelde patiënten met multiple, terugkerende Clostridium difficile infectie (rCDI). Echter kan FMT in gezonde vrijwilligers leiden tot systemische inflammatoire response syndroom. Naast FMT wordt er bloed afgenomen, moeten patiënten ontlasting inzamelen, en indien mogelijk, worden er tumor biopten genomen om de veranderingen te meten gedurende deze gecombineerde behandeling.

Omdat dit een fase Ib/IIa studie is, zien we de patiënten populatie met anti-PD-(L)1 behandeling-refractoire ziekte als de optimale populatie om deze studie bij uit te voeren.

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)

- Patiënten zijn 18 jaar of ouder.
- Patiënten hebben een pathologisch bevestigd vergevorderd melanoom, plaveiselcelcarcinoom of Merkel cel carcinoom (stadium III of IV) die systemische behandeling met anti-PD-(L)1 vereist.
- In het geval van melanoom patiënten met stadium IV ziekte, zijn enkel patiënten geschikt met beperkte ziekte progressie zonder onmiddellijke klinische risico's vanwege het uitstellen van andere behandelopties, gebaseerd op het oordeel van de behandelend arts.
- Patiënten hebben bevestigde progressie van de ziekte ($\geq 20\%$ toename volgens RECIST 1.1 of een meetbaar ziekterecidief onder adjuvante behandeling) op twee opeenvolgende scans met een 4-weken interval terwijl ze behandeld worden met anti-PD-1, waarvan de tweede scan gemaakt moet zijn binnen 3 weken voor het tekenen van de informed consent.
- Patiënten hebben meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria.
- Patiënten hebben een ECOG performance status van 0-1.
- Patiënten hebben een levensverwachting van >3 maanden.
- Patiënten hebben een adequate orgaanfunctie bepaald volgens standard-of-care pre-checkpoint inhibitor infusie lab (inclusief serum ALAT/ASAT minder dan 3 keer de bovenste limiet van normaal (ULN); serum creatinine klaring 50 ml/min of hoger; totale bilirubine minder dan of gelijk aan 20 micromol/L, uitgezonderd patiënten met Gilbert's syndroom die moeten een totaal bilirubine hebben van minder dan 50 micromol/L).
- Patiënten hebben een LDH level van <2 keer ULN.

- Patiënten van beide geslachten moeten bereid zijn om een hoog effectieve methode van anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling.
- Patiënten zijn in staat het Informed Consent formulier te begrijpen en te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een acraal, uvea of mucosaal melanoom.
- Patiënten met non-plaveiselcelcarcinoom.
- Patiënten die een systemische behandeling voor hun melanoom of niet-melanoom huidkanker hebben ontvangen anders dan hun anti-PD-(L)1 behandeling.
- Stadium IV melanoom patiënten met snelle of invasieve ziekteprogressie wat het nodig maakt om onmiddellijk te switchen naar een bewezen effectieve behandeling, beoordeeld door de behandelend arts.
- Patiënten met auto-immuunziekten: patiënten met een geschiedenis van inflammatoire darmziekte, inclusief colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, worden geïnccludeerd van de studie (uitgezonderd Hashimoto thyreoiditis, vitiligo, geschiedenis van psoriasis maar geen actieve ziekte).
- Patiënten met graad 3 of 4 immuun-gerelateerde bijwerkingen die nog actieve immunosuppressieve medicatie nodig hebben (prednison $\leq 10\text{mg/dag}$ of soortgelijk is toegestaan), afgezien van endocrinopathies die stabiel zijn onder hormoon vervangende therapie. Patiënten die een graad 3-4 immuungerelateerde toxiciteit hebben ontwikkeld, die is teruggekeerd naar graad 1 met immunosuppressieve medicatie en die van de immunosuppressie af zijn minstens 2 weken voor inclusie (prednison $\leq 10\text{mg/dag}$ of soortgelijk is toegestaan), zijn geschikt.
- Patiënten met actieve of symptomatische hersen metastasen of LM metastasen (hersen metastasen die behandeld zijn met radiotherapie en inactief of asymptomatisch zijn, zijn toegestaan).
- Patiënten met een verhoogd LDH niveau.
- Patiënten die een grote maag/slokdarm/darm operatie hebben gehad.
- Ernstige voedselallergie (zoals noten, schaaldieren).
- Patiënten met een slik probleem of verwachte problemen met de darm doorgang (ileus, fistulas, perforatie).
- Ernstige dysfagie met het onvermogen om 1 liter darm lavage door te slikken.
- Patiënten met een levensverwachting van minder dan drie maanden.
- Patiënten met ernstige cardiale of pulmonaire comorbiditeiten (volgens het oordeel van de onderzoeker).
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Patiënten met een actieve systemische infectie, coagulatie aandoening of andere actieve ernstige medische ziekten.
- Patiënten met andere maligniteiten, tenzij adequaat behandeld en een kanker-gerelateerde levensverwachting van meer dan 5 jaar.
- Patiënten die behandeld zijn met antibiotica in de drie maanden voor de studie inclusie, of patiënten waarvan we verwachten dat ze systemische

antibiotica nodig hebben gedurende de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2022
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 14-08-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT05251389
CCMO	NL78423.031.21