

Neo-adjuvante immunotherapie met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom in een gevorderd stadium voorafgaand aan standaardbehandeling van een operatie met eventuele na-bestraling; de MATISSE trial

Gepubliceerd: 12-05-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Door middel van deze trial willen we de werkzaamheid van neoadjuvante immunotherapie in de vorm van nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab bepalen bij patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom in een gevorderd stadium (III-IVa),...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52693

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Neo-adjuvante IT bij patiënten met CPCC voorafgaand aan SOC (MATISSE)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, plaveiselcelcarcinoom van de huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cutaan, Immunotherapie, Neoadjuvant, Plaveiselcelcarcinoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van deze studie is histopathologische tumor respons na neo-adjuvante immunotherapie. Dit is gedefinieerd als het aantal aanwezige levensvatbare tumorcellen in het geresceerde preparaat. Respons zal onderverdeeld worden in een histopathologische complete respons (geen levensvatbare tumorcellen meer aanwezig), histopathologische (bijna) complete respons (<10% levensvatbare tumorcellen aanwezig) en histopathologische partiële respons (<50% levensvatbare tumorcellen aanwezig).

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Histologische tumor respons na neo-adjuvante immunotherapie zoals beoordeeld in het resectiepreparaat (zie primair eindpunt) zal vergeleken worden met de tumor response die beoordeeld is d.m.v. de seriële tumorbipten, het tumorbipt ten tijde van chirurgie en beeldvorming (FDG-PET, (f)MRI en klinische fotografie). Histopathologische respons in de tumorbipten wordt op dezelfde

manier gedefinieerd als de histopathologische respons in het resectiepreparaat.

Repons d.m.v. beeldvorming wordt als volgt gedefinieerd: klinische fotografie

door klinische observatie criteria (zie paragraaf 8.3 van het protocol),

FDG-PET door EORTC criteria en % verandering in TLG of MTV (paragraaf 8.3) en

(f)MRI door RECIST 1.1 en experimentele metingen (paragraaf 8.3)

- Frequentie en type AE voorafgaand aan standaard behandeling die leiden tot

uitstel of annuleren van chirurgie

- Ziektevrije overleving na follow-up van mediaan 6 maanden en 2 jaar ,

responders versus non responders op immunotherapie.

- Overleving na follow-up van 6 maanden en 2 jaar , responders versus non

responders op immunotherapie.

- Type, frequentie en ernst van bijwerkingen (NCI CTCAE v 5.0) tot 2 jaar

follow-up na standaardbehandeling

- Kwaliteit van leven gemeten met de EORTC QLQ-C30, H&N 35, EQ5D, CWS, IT

vragenlijst and the sexuality vragenlijst

Klinische en histopathologische respons van eventueel aanwezige actinsiche

keratosen na immunotherapie gemonitord bij fotografie op dag 0 en 28. Om de TME

van de AK leasies te onderzoeken worden op dag 0 en dag 28 biopten afgenomen.

- Kosteneffectiviteit van nivolumab en nivolumab met ipilimumab

Exploratoir:

- Immunohistochemie en bulk DNA & RNA sequencing van de tumor (en indien

mogelijk ook de lymfekliermetastasen) op meerdere tijdstippen na de toediening

van immunotherapie. Dit wordt vergeleken met de klinische uitkomst.

- Ontwikkeling van een ex vivo functional assay om de individuele in vivo respons op immunotherapie in cutaan PCC te voorspellen (Daniela Thommen platform)
- Ontwikkeling van een ex vivo functional assay om de tumor monsters (en indien mogelijk ook de lymfeklier monsters) opnieuw uit te dagen met immunotherapie op verschillende tijdstippen na start van de initiële immunotherapie.
- Single cell sequencing van de tumor monsters voor en na start van immunotherapie
- Hyperion Mass Cytometrie van de tumor monsters (en indien mogelijk ook de lymfeklieren) voor en na start van immunotherapie
- Resterende tumor digest van de tumorverteringsvloeistof en bloedplasma of -serum zullen naar derden worden verzonden voor metabolomics en lipidomics, en voor cytokine- en chemokine-assays.
- Verse bloedcytometrie (met de nadruk op onderdrukkende cellen als monocysten, neutrofielen) zal voor, op en na de behandeling op alle bloedmonsters worden uitgevoerd.
- Bloed ctDNA kinetiek voor de behandeling, op vroege termijn na en op lange termijn na de behandeling met immunotherapie.
- T-cell receptor sequencing van de baseline TILs (tumor infiltrerende lymfocyten) en hun mogelijke expansie in het perifere bloed compartiment tijdens behandeling.
- Monitoren van de perifere immuuncellen met PBMC (peripheral blood mononuclear

cells), voor de behandeling, op vroege termijn na en op lange termijn na de behandeling met immunotherapie.

- Serumbloed zal worden geanalyseerd op chemokines en cytokines, voor, op en na behandeling op alle bloedmonsters.
- EDTA-bloed zal worden geanalyseerd op complementfactoren, vóór, tijdens en na de behandeling op alle bloedmonsters.
- Resterende supernatant van het tumordigest en bloedplasma of -serum zullen naar derden (LUMC) worden gebracht voor metabolimics, lipidenomics, cytokine- en chemokine-assays.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cutaan plaveiselcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van huidkanker na het basaalcelcarcinoom. De incidentie in Nederland stijgt en omvat op dit moment 15.000 patiënten per jaar. De meest patiënten presenteren zich met gecontroleerde lokale ziekte, ongeveer 4% ontwikkelt metastasen. 87% van de metastasen zijn gelokaliseerd in de lymfeklieren. In het geval van lymfekliermetastasen in de prognose slecht met een 3-jaars overleving van 29-46%. De standaardbehandeling bij patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom in een gevorderd stadium is een operatie met eventueel radiotherapie. In het verleden is er geprobeerd de standaardbehandeling te verbeteren door middel van het toevoegen van chemotherapie na de operatie. Dit heeft echter niet geleid tot betere resultaten. In deze studie onderzoeken wij de werkzaamheid van twee soorten immunotherapie, namelijk nivolumab (anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA-4), toegediend enkele weken voor de operatie. Nivolumab en ipilimumab zijn beide eiwitten die ook door de mens worden geproduceerd (antilichamen). Ipilimumab zorgt ervoor dat het afweersysteem van het lichaam geactiveerd blijft, waardoor een tumor kan worden opgeruimd. Nivolumab heeft via een ander mechanisme een vergelijkbare werking en helpt het lichaam dus ook om tumorcellen op te ruimen. De combinatie van nivolumab en ipilimumab wordt toegepast in verschillende soorten kanker, waaronder melanoom en longkanker. Bij melanomen in een vergevorderd stadium leidt de combinatie van deze middelen tot betere resultaten vergeleken met een behandeling met alleen nivolumab of ipilimumab. Daarnaast is ook aangetoond dat bij patiënten

met een melanoom toediening van immunotherapie voorafgaand aan de operatie leidt tot een betere immuunrespons vergeleken met toediening na de operatie.

Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de huid is er voornamelijk ervaring met een ander immunotherapiemiddel, namelijk cemiplimab (anti-PD1). Cemiplimab is wat betreft werkingsmechanisme zeer vergelijkbaar met nivolumab. Uit onderzoek onder proefpersonen met een zodanig gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid dat een operatie niet meer mogelijk is, weten we dat cemiplimab bij 60% van hen tot ziektestabilisatie leidt. Nivolumab, al dan niet in combinatie met ipilimumab, is echter nog niet eerder toegediend voorafgaand aan een operatie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de huid. Middels dit onderzoek willen we vaststellen wat de werkzaamheid is van nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab bij deze patiëntengroep voorafgaand aan de standaard behnadeling.

Doel van het onderzoek

Door middel van deze trial willen we de werkzaamheid van neoadjuvante immunotherapie in de vorm van nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab bepalen bij patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom in een gevorderd stadium (III-IVa), voorafgaand aan de standaardbehandeling bestaande uit een operatie met of eventueel radiotherapie. Met deze studie hebben we de kans een klinisch significant en relevant voordeel te bereiken in termen van lokale controle en overleving in een patiëntengroep met een slechte prognose.

Daarnaast zijn we voornemens om met translationeel onderzoek te kijken hoe dezelfde tumor op verschillende tijdstippen reageert op immunotherapie. Zo hopen wij in de toekomst de prognose van patiënten met deze vorm van kanker te verbeteren en de optimale timing van immunotherapie en chirurgie vast te stellen. (zie ook de objectives in het protocol)

Onderzoeksopzet

Dit is een 2-armige fase II studie waarin 40 patiënten 1:1 worden gerandomiseerd in arm A: nivolumab (3 mg/kg, week 0 en week 2) of arm B: combinatie van nivolumab (3 mg/kg in week 0 en 2) plus ipilimumab (1 mg/kg, alleen in week 0), neoadjuvant aan standaardbehandeling bestaande uit chirurgie met of zonder adjuvante radiotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: nivolumab 3 mg/kg in week 0 en 2 Arm B: combinatie van nivolumab 3 mg/kg in week 0 en 2 + ipilimumab in 1 mg/kg in week 0 Beide armen worden neo-adjuvant toegediend aan standaardbehandeling in week 4 (28 dagen). Adjuvante radiotherapie start indien nodig 4-6 weken na chirurgie.

Inschatting van belasting en risico

In onze voorgestelde studie zullen alle patiënten met stadium III-IVa cutaan PCC neo-adjuvant immuunotherapie ontvangen voorafgaand aan standaardbehandeling. Gebaseerd op de meest recente literatuur, zoals beschreven in de achtergrond en het protocol, kan deelname aan deze studie leiden tot betere klinische uitkomsten in termen van regionale controle, ziekte vrije overleving en overleving.

In de studie van Midgen, ontwikkelde 42% van de patiënten met op afstand gemastaseerd cutaan PCC graad 3 of 4 bijwerkingen na toediening van cemiplimab (3 mg/kg) elke twee weken gedurende een follow-up van 7.9 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree (dit kwam voor in 27% van de patiënten), vermoeidheid (24%), misselijkheid (17%), constipatie (15%) en uitslag (15%). In een andere studie, bestaande uit patiënten met een longcarcinoom die de combinatie behandeling van nivolumab 3 mg/kg (elke 2 weken, mediaan 8.5 doses ontvangen) en ipilimumab 1 mg/kg (elke 6 weken, mediaan 3 doses ontvangen) ontvingen ontwikkelde 29% graad 3 of hoger behandeling gerelateerde bijwerkingen.

The patiëntkarakteristieken (leeftijd, risicofactoren, morbiditeiten) van de twee hierboven beschreven studies zouden relatief vergelijkbaar kunnen zijn met de toekomstige patiënten van onze studie. Dus het is mogelijk dat de verwachte bijwerkingen van onze patiëntpopulatie overeenkomen met deze twee studies. Echter, is de totale behandelduur in de MATISSE trial aanzienlijk korter. Het aantal toedieningen en de totale behandelperiode in onze studie zal meer vergelijkbaar zijn met de trial van Gross et al, van wie de eerste resultaten recent zijn gepresenteerd. In deze trial kwam geen uitstel chirurgie voor en er werden alleen graad 1 en 2 bijwerkingen beschreven in 20 patiënten met stadium III-IVa cutaan PCC die neo-adjuvant anti-PD1 (cemiplimab) ontvingen voorafgaand aan chirurgie.

In de afgelopen jaren heeft ons ziekenhuis de ervaring opgedaan om toediening van neo-adjuvante immunotherapie (bestaande uit de combinatie nivolumab + ipilimumab) voldoende te beheersen zonder dat daarbij uitstel van chirurgie optrad. In de fase I-B IMCISION trial ondergingen alle 36 patiënten (waarvan er 26 werden behandeld met nivolumab + ipilimumab) met uitgebreid hoofd en nek PCC de operatie op het vooraf geplande moment zonder onverwachte problemen in de wondgenezing. In de OPACIN-neo trial, werd de operatie bij maar 3 van de 86 patiënten uitgesteld vanwege studiebehandeling gerelateerde bijwerkingen en in de OPACIN trial werden alle patiënten in de neo-adjuvante arm (n=10) geopereerd op het vooraf geplande moment. Uit voorzorg voor de oude patiëntpopulatie met PCC, zal onze studie de combinatie geven van nivolumab (3 mg/kg) met of zonder ipilimumab (1 mg/kg) in de week 0 en nivolumab (3 mg/kg) monotherapie in de week 2, dit in tegenstelling tot de OPACIN en de OPACIN-neo trial (2 van de 3 behandelarmen) die de combinatie van nivolumab en ipilimumab elke 3 weken (dus

in week 1 en 4) gaven. De immunotherapie in onze studie zal 4 weken (nivolumab al dan niet in combinatie met ipilimumab) of twee weken (nivolumab) voor chirurgie worden toegediend, zodat patiënten genoeg tijd hebben om te herstellen van eventuele acute bijwerkingen. Concluderend zijn wij ervan overtuigd dat in onze voorgestelde studie de verwachte bijwerkingen te beheersen zijn en niet zullen resulteren in uitstel van chirurgie.

Patiënten zullen voor deze trial twee extra tumorbipten en twee extra lymfeklierbipten ondergaan onder lokale verdoving. Het is onze ervaring dat patiënten tijdelijk lichte klachten kunnen hebben als gevolg van de extra bipten onder lokale verdoving met een zeer klein (<1%) vergroot risico op bloeding en infectie achteraf. De lymfeklierbipten zijn niet verplicht voor deelname aan de studie. In totaal zal er zesmaal extra bloed afgenomen worden in twee jaar tijd. De bloedafnames en de tumor- en lymfeklierbipten zullen op dezelfde momenten plaatsvinden. De belasting van de extra PET-scan is geschat op 5 mSv voor 200 MBq FDG + 3 mSv voor lage dosis CT = 8 mSv. Deze doses vallen binnen het bereik van normale diagnostische procedures en vallen in risicocategorie IIIa (gerechtvaardigd onderzoek bij gezonde volwassenen met het oog op het voorkomen of genezen van ziekten in de toekomst) van de Nederlandse commissie voor stralingsdosimetrie. Daarnaast zullen er twee extra (functionele) MRI scans gemaakt worden in week 2 en week 3-4. De extra-MRI scan in week 2 is optioneel en niet verplicht voor studiedeelname. De duur van een (f)MRI is iets langer dan een normale MRI scan. Kwaliteit van leven vragenlijsten zullen ingevuld worden bij start, voor chirurgie in week 4 en tijdens follow up (6x). Het duurt maximaal 30 minuten om de vragenlijsten in te vullen. Concluderend is dit een laag risico studie waarbij 2 extra ziekenhuis bezoeken nodig zijn voor deelname naast de twee bezoeken waar de immunotherapie wordt toegediend. Zie de figuren in het protocol voor een overzicht van de extra afnames met de bijbehorende tijdstippen.

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)

- 1) 18 jaar of ouder
- 2) Histologisch of cytologisch bevestigd primair of recidiverend stadium III-IVa cutaan PCC op het gehele lichaam
OF
Histologisch cytologisch bevestigd stadium I-II cutaan PCC in het geval van:
 - aanwezigheid van multifocale ziekte waarvoor uitgebreide en of mutilerende chirurgie nodig is (bijvoorbeeld (bijna) gehele scalp resectie).
 - aanwezigheid in een anatomische lokalisatie waarbij uitgebreide of mutilerende chirurgie nodig is (orbita exenteratie)
- 3) WHO 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. PCC afstandsmetastasen
2. Mucosaal PCC (bijv. anus, vulva, penis, mucosale deel van de lip)
3. Patiënten voor wie standaardbehandeling bestaat uit definitieve (brachy) radiotherapie.
4. Primaire of recidiverend cutaan PCC wat gelokaliseerd is in een gebied waar in het verleden bestraald is
5. Eerder behandeling met anti-CTLA4 of anti-PD1 immunotherapie

6. Bekend met HIV of AIDS
7. Hepatitis B of C (positief getest op HBsAG of HCV Ab)
8. Bekend met autoimmuunaandoeningen (voor uitzonderingen zie paragraaf 4.3 van het protocol)
9. Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-08-2020
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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:	12-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
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
EudraCT	EUCTR2020-001074-30-NL
CCMO	NL73483.031.20