



VOORBLAD; IN TE VULLEN DOOR AANVRAGER

Datum: 07 december 2024

Indicatieaanvraag/studie: NICHE-2. Aanvraag voor goedkeuring kortdurende neoadjuvante behandeling van nivolumab (2 doses 3mg/kg) en ipilimumab (1x low dose 1mg/kg) voor patiënten met niet-gemetastaseerd, lokaal geavanceerd mismatch-repair deficient (dMMR)/ microsatelliet instabiel (MSI) coloncarcinoom.

EMA-goedkeuring voor andere indicatie?

Ja. Er is EMA goedkeuring voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom, mesothelioom, NSCLC, niercelcarcinoom, SCC oesofagus, MSI coloncarcinoom

Patentduur <2 jaar of reeds verlopen?

Patent ipilimumab verloopt op 23-02-2026.

Patent nivolumab verlopen op 23-06-2023

Er loopt voor deze specifieke indicatie geen prospectieve studie.

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/search>)

Er lopen geen prospectieve studies voor deze specifieke indicatie. De enige andere studie die gerandomiseerd is uitgevoerd, betreft een studie waarbij er een peri-operatieve behandeling is gegeven in de vorm van dostarlimab (totaal 1 jaar) versus de standard of care van chemotherapie. Deze studie heeft zeer kortgeleden volledige inclusie bereikt. De huidige NICHE-2 studie is in een Nederlandse patiëntenpopulatie uitgevoerd, met verwijzingen uit het hele land en operaties in 6 deelnemende centra.

Zijn er data uit peer-reviewed publicaties?

Ja. Chalabi et al, Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair–Deficient Colon Cancer NEJM 2024 (zie bijlage).

Is er een unmet need aanwezig?

Ja. De behandeling voor patiënten met niet-gemetastaseerd dMMR/MSI coloncarcinoom bestaat nog steeds uit adjuvante chemotherapie. In geval neoadjuvante indicatie voor downstaging zijn er geen mogelijkheden met immuuntherapie, terwijl de standard of care chemotherapie in slechts 7% van de patiënten tot respons leidt (Morton et al, JCO 2023). De inclusiecriteria voor NICHE-2 zijn opgesteld met als doel patiënten met lokaal uitgebreide dMMR/MSI tumoren te includeren. Zo betrof het in 65% van de patiënten een cT4 tumor, wat ook gebaseerd op radiologische stadiering sterk geassocieerd is met recidieven, ook van dMMR tumoren.

*Daarnaast zijn pooled data-analyses die laten zien dat patiënten met hoog-risico kenmerken (zij het wel pathologische kenmerken) geassocieerd zijn met een recidiefkans van 20-40% bij dMMR/MSI tumoren, en dit is **na** behandeling met de standard of care chemotherapie (Cohen et al, JCO 2020). Daarnaast blijkt uit de FOxTROT studie (Morton et al, JCO 2023), waarbij geselecteerd is op T stadium dat patiënten met MSI-tumoren een recidief kans van ongeveer 20% hebben, eveneens na chemotherapie (en in die studie had slechts 37% van de patiënten een cT4 tumor, tegenover 65% in NICHE-2).*

Is er een biologische rationale?

Ja. Mede gezien de biologische rationale en uitstekende selectie van een patiëntengroep die zeer grote kans op respons heeft op immuuntherapie, kent de NICHE-2 studie ongekende resultaten met een 98% responskans, en een 3-jaars ziektevrije overleving van 100%. Daarnaast zijn er (gepresenteerde, manuscript wordt voorbereid) circulerend tumor DNA data om de 3-jaars ziektevrije overleving te ondersteunen.

*Er is recent een positief CHMP advies gekomen naar aanleiding van de CM8HW studie voor nivolumab/ipilimumab (behandeling van 2 jaar) voor patiënten met gemetastaseerd dMMR/MSI coloncarcinoom, **evenals irresectabel dMMR/MSI coloncarcinoom**. Naar verwachting is de definitie van irresectabiliteit zeer lastig (dit is gepoogd in een andere studie met monotherapie pembrolizumab die we specifiek hebben verricht voor deze patiëntengroep, resultaten zijn confidentieel in te zien maar nog niet gepresenteerd/gepubliceerd). Dit zou betekenen dat de patiëntengroep die veelal in de NICHE-2 studie is behandeld, met lokaal zeer uitgebreide tumoren maar strikt genomen resectabel, onder deze verwachte EMA goedkeuring vallen. Dit zou vervolgens betekenen dat patiënten worden blootgesteld van langdurige behandeling, wat maximaal 2 jaar kan duren, terwijl de resultaten uit de NICHE-2 laten zien dat volstaan kan worden met een zeer kortdurende behandeling, met uitstekend resultaat. Om deze reden heb ik ook contact opgenomen met commissie BOM om de resultaten van NICHE-2 mee te nemen in de afwegingen op het moment dat het dossier van nivolumab/ipilimumab, naar aanleiding van de CM8HW, beoordeeld gaat worden.*



VOORBLAD; IN TE VULLEN DOOR CieOOM

Datum: 11 maart 2025

Beoordeling door CieOOM mogelijk: ja

Beoordeling voorleggen aan CieBOM: ja, is ook het voornemen staat er (samen met CM8HW studie beoordeling)

Is er volgens CieOOM een gerandomiseerde studie mogelijk: ja

Waar hoort beoordeling thuis:

- Zeldzame indicatie/NRS

Huidige standaard:

De behandeling voor patiënten met niet-gemetastaseerd dMMR/MSI coloncarcinoom bestaat uit primaire resectie. In het geval van kliermetastasen in het operatiepreparaat (pN+) is er indicatie voor adjuvante chemotherapie (CAPOX). In geval van indicatie voor inductiebehandeling voor downstaging bij inoperabele tumoren zijn er geen mogelijkheden met immuuntherapie, terwijl de standard of care chemotherapie in slechts 7% van de patiënten tot respons leidt (Morton et al, JCO 2023).

Zeldzame indicatie/NRS

Indicatie (EMA) en huidige indicatietekst (op farmatec) Korte bespreking van de studie(s)

Zie boven

Past studieopzet bij de zeldzaamheid van de indicatie? Effectiviteit

Inclusie: klinisch stadium II of III resectabel coloncarcinoom

Behandeling: 2 kuren nivolumab 3mg/kg, op dag 1 en 15 en 1 kuur ipilimumab 1mg/kg op dag 1

Operatie: binnen 6 weken na inclusie in studie

Primaire eindpunten:

1. veiligheid (tijdige chirurgie=minder dan 2 wkn vertraging van operatie door behandel gerelateerde bijwerkingen) en
2. 3-jrs ziektevrij interval

Resultaten:

Alle patiënten kregen de volledige behandeling vlg protocol, alle patiënten werden geopereerd en hadden een R0 resectie. 98% van de patiënten werd binnen de beoogde uiterste operatiedatum geopereerd (=binnen 6wkn na inclusie), 2 patiënten werden later geopereerd als gevolg van behandelgerelateerde toxiciteit (beide hadden myositis, gr2 en gr3), leidend tot operatie na 10 resp 27,8 weken. 73 patiënten (63%) hadden immuun-gerelateerde toxiciteit, meeste gr1 of 2.

Pathologische respons werd gezien in 109 van de 111 patiënten (98%; 95% BI, 94 - 100), van wie 105 patiënten (95%; 95% BI, 89 - 98) met een "major" pathologische respons en 75 patiënten (68%; 95% BI, 58 - 76) met een pathologisch complete respons.

Bijwerkingen (totaal/gerelateerd aan de behandeling)

Lethaal 0 %

Acuut, ernstig (graad 3-4) 4%

Staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen 0 %

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven analyse: niet verricht

Beperkingen van de studie Referentie(s)

Single arm fase 2

Discussie / advies / wanneer herbeoordelen

Deze single arm fase 2 studie van Chalabi et al laat zoals bekend indrukwekkende resultaten bij de subgroep van coloncarcinoom patiënten met een MSI-tumor.

Het betreft neoadjuvante behandeling bij resectabele tumoren, waarbij onduidelijk is wat de pathologische stadiering zou zijn bij primair resectie. Ook is er geen data over het natuurlijk beloop na alleen resectie, omdat de studie geen controlegroep heeft. Tevens betreft het weliswaar een zeldzame indicatie, maar blijken er wel gerandomiseerde studies te worden gedaan bij dMMR/MSI coloncarcinoom, zodat ook de vraag kan zijn of een single arm studie voldoende is om tot een advies te komen.

Tijdens de vergadering komen we tot de conclusie dat de cieOOM, net als de cieBOM, geen criteria heeft waarmee we deze resultaten kunnen beoordelen.

Dit onderwerp betreffende het ontbreken van neo-adjuvante beoordelingscriteria heeft de aandacht van cieBOM, we zullen dit nogmaals agenderen in het bestuurlijk overleg binnen de NVMO.

Datum besproken vergadering: 11 maart 2025

Tumortype en behandellijn	
Neoadjuvant immunotherapie	
Medicament/middelen	
Ipilimumab en nivolumab	
Responskans (ORR)/responsduur (DoR): 98% (path respons)	-
ORR-ondergrens (95% CI van mediaan); DoR	
>40%/>4mnd;	
>30%/>8mnd;	
>20%/>12mnd	

