

Exploratieve studie om de impact van denosumab op de systemische immuniteit en het lokale immunologische micromilieu in postmenopauzale patiënten met HER2 negatieve borstkanker te bepalen.

Gepubliceerd: 21-12-2017 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstelling: Bepalen van de verandering in intratumorale T-cel (CD4, CD8 en Treg) en Myeloïde cel (M1/M2 Macrofaag, MDSC, DC) aantallen en functie tussen het baseline biopt en chirurgisch specimen. Secundaire doelstellingen: • PBMC voor start...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PERIDENO studie

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BOOG Study Center

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Chemotherapie, Denosumab, Immuniteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in intratumorale T-cel (CD4, CD8 en Treg) en Myeloïde cel (M1/M2 Macrofaag, MDSC, DC) aantallen en functie tussen het baseline biopt en chirurgisch specimen.

Secundaire uitkomstmaten

- PBMC voor start behandeling (t=1), dag van operatie (t=2) en 7 dagen na laatste denosumab toediening (t=3):
 - o Shift in geactiveerde T effector cel levels (Ki67, HLA-DR, CD45RO, CD25, CD69, PD-1, TIM-3 and NKG-2A);
 - o Shift in regulatoire T cel levels (CD3, CD4, CD25, CD127, CD45RA, Foxp3, helios, CTLA-4 and Ki67);
 - o Verandering in functionele respons van T cellen (stimulatie met recall antigenen).
 - o Verandering in mature en immature myeloïde cellen (M1, M2, MDSC, DC).
 - o Shift in myeloïde cel functie (IL-10 en IL-12 productie na LPS of anti-CD40 stimulatie).
 - o Verandering in stimulatie capaciteit APCs (MLR + cytokine productie na restimulatie).

- Serum voor start behandeling (t=1), dag van operatie (t=2) en 7 dagen na laatste denosumab toediening (t=3):
 - o Verandering in serum levels van RANKL, OPG met ELISA; TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, IL-12, IFN gamma met luminex.
- Tumor:
 - o Correleren van tumor (biopt en resectie materiaal), serum en PBMC immunologische parameters.
- Toxiciteit volgens NCI CTCAE v4.03.
- Verschil in beschrijvende event-vrije overleving na 3 jaar gebaseerd op immuun respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 12 en 13 voor meer details over de achtergrond van het onderzoek.

Wereldwijd is borstkanker de meestvoorkomende kanker bij vrouwen, met in 2012 wereldwijd bijna 1,7 miljoen en in Nederland meer dan 14.000 nieuwe gediagnosticeerd gevallen. Recente data laten zien dat het toevoegen van bisfosfonaten aan (neo)adjuvante systemische therapie een anti-tumor effect geeft in postmenopauzale patiënten met vroege borstkanker. De vicieuze cirkel tussen tumor cellen en osteoclasten wordt verstoord door zowel bisfosfonaten als door de bone targeting agent denosumab, wat een humaan monoklonaal antilichaam tegen receptor activator van het nucleaire factor κ -B-ligand (RANKL) is. Denosumab bleek superieur aan zoledroninezuur in het voorkomen van "skeletal related events" in termen van veiligheid en convenience in patiënten met bot metastasen, inclusief patiënten met gevorderde borstkanker.

In de ABCSG-18 trial, een gerandomiseerde fase III trial in 3,425 postmenopauzale patiënten, behandeld met een adjuvante aromatase remmer met of zonder denosumab 60 mg q6 maanden, werd het primaire doel gehaald met een significante afname van aromatase remmer geïnduceerde fracturen in de denosumab arm. Noemenswaardig, op het SABCS 2015 bleek de ziekte vrije overleving in de patiënten die aanvullend waren behandeld met denosumab verbeterd. Data betreffende survival van deze ABCSG-18 trial en data over het anti-tumor effect van denosumab 120mg q4 weken van de D-CARE trial (NCT01077154) worden afgewacht. De verwachting is dat deze prikkelende effectiviteits bevindingen de klinische praktijk zullen veranderen. Het begrijpen van het mechanisme achter het anti-tumor effect van denosumab, inclusief de rol van oestrogeen deficiëntie en immuun modulerende effecten op T cellen en myeloïde cellen, zijn essentieel om effectiviteit te voorspellen en de patiënten te selecteren die het meeste baat zullen hebben bij behandeling met denosumab.

RANKL, receptor activator van het nucleaire factor κ -B (RANK) and osteoprotegrin interactie is belangrijk voor het activeren van het adaptieve immuunsysteem op eenzelfde manier als de CD40-CD40L as. De twee pathways - met kleine verschillen - kunnen elkaar substitueren. Het blokkeren van RANKL heeft waarschijnlijk geen invloed op het adaptieve immuunsysteem (door het onaangetaste CD40-CD40L signaal pathway) maar heeft mogelijk alleen impact op de negatieve effecten van RANKL-RANK signalering. We verwachten dat denosumab de systemische (en lokale) immuun respons moduleert.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Bepalen van de verandering in intratumorale T-cel (CD4, CD8 en Treg) en Myeloïde cel (M1/M2 Macrofaag, MDSC, DC) aantallen en functie tussen het baseline biopt en chirurgisch specimen.

Secundaire doestellingen:

- PBMC voor start behandeling, dag van operatie en 7 dagen na laatste denosumab toediening:

- o Bepalen van de shift in T-cel (geactiveerde T effector en regulatoire T cellen) levels en functie in PBMC samples.

- o Bepalen van de verandering in mature en immature myeloïde cellen (M1, M2, MDSC, DC).

- o Bepalen van de shift in myeloïde cel functie (IL-10 en IL-12 productie na LPS of anti-CD40 stimulatie).

- o Bepalen van de verandering in stimulatie capaciteit APCs (MLR + cytokine productie na restimulatie).

- Serum voor start behandeling, dag van operatie en 7 dagen na laatste denosumab toediening:

o Bepalen van de verandering in RANKL, OPG met ELISA; TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, IL-12, IFN gamma met luminex.

- Tumor

o Correleren van tumor (biopt en resectie materiaal), serum en PBMC immunologische parameters.

- Toxiciteit volgens NCI CTCAE v4.03.

- Bepalen van het beschrijvende verschil in event-vrije overleving na 3 jaar gebaseerd op immuun respons.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase II, exploratieve interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomizatie tussen: - Denosumab 60 mg q6 maanden - Denosumab 120 mg q3 weken - Geen denosumab

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de patiënt bestaat uit de bijwerkingen van de onderzochte medicatie zoals beschreven in het protocol en de patiënteninformatie folder en het risico en het discomfort dat gepaard gaat met denosumab injecties en bloedafnames. Verder, aangezien denosumab in het ziekenhuis toegediend moet worden en er extra bloed afgenomen moet worden (vier keer in totaal), zullen er extra (maximaal 3x) ziekenhuis bezoeken afgelegd moeten worden. Het voordeel kan zijn dat patiënten worden behandeld met een middel dat mogelijk anti-tumor activiteit heeft. Alle patiënten dragen bij aan de kennis met betrekking tot het ontwikkelen van nieuwe strategieën in kanker behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center

Ijsbaanpad 9-11
Amsterdam 1076 CV
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Ijsbaanpad 9-11
Amsterdam 1076 CV
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)

- Postmenopauzaal, gedefinieerd als 1 jaar zonder menstruatie, eerdere bilaterale ovariectomie, leeftijd ouder dan 60 jaar of baseline FSH >20 U/l en oestradiol <110 pmol/l.
- Klinisch stadium T1c + graad 3/4, stadium II of III borstkanker in aanmerking komend voor adjuvante AC-T of ddAC-T combinatie chemotherapie.
- Meetbare ziekte (borst en/of lymfklieren)
- Histologisch bewezen HER2 negatieve borstkanker in het core biopsie materiaal.
- WHO 0-2
- Adequate beenmergfunctie (binnen 4 weken voor randomisatie): leukocyten $\geq 3.0 \times 10^9/l$, neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$
- Adequate leverfunctie (binnen 4 weken voor randomisatie): bilirubine $\leq 1.5 \times$ bovenste limiet van normaal range, ALAT en/of ASAT $\leq 2.5 \times$ bovenste limiet van normaal, Alkalische Fosfatase $\leq 5 \times$ bovenste limiet van normaal.
- Adequate nierfunctie (binnen 4 weken voor randomisatie): de berekende kreatinine klaring moet ≥ 50 mL/min zijn
- Voor albumine gecorrigeerd serum calcium > 2.0 mmol/L (8.0 mg/dL)
- Patiënten moeten beschikbaar zijn voor behandeling en follow-up
- Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewijs voor metastasen op afstand (M1)
- Invasieve borstkanker in de voorgeschiedenis
- Eerdere behandeling met chemotherapie of radiotherapie
- Maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van een basaalcelcarcinoom van de huid of pre-invasief carcinoom van de cervix.
- Ernstige andere ziektes zoals een recent (laatste 6 maanden) myocard infarct, klinische tekenen van hartfalen, klinisch significante arrhythmieën.
- Eerder of huidig gebruik van bisfosfonaten of denosumab.
- Osteoporose aangetoond op dexe scan, gedefinieerd als T ≤ 2.5 en/of vertebrale fractuur.
- Recente actieve tandheelkundige problemen inclusief tandheelkundige abcessen of infectie van het kaakbot (maxilla of mandibula), niet-genezen tandheelkundige of orale operaties, een recente of eerdere diagnose van osteonecrose van de kaak of geplande invasieve tandheelkundige procedures tijdens de duur van de studie.
- Bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de behandeling
- Een medische of psychologische conditie die, zoals ingeschat door de onderzoeker, er toe zou leiden dat de patiënt niet tot het einde van de studie kan participeren of een betekenisvolle informed consent kan geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	75

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Prolia
Generieke naam: Denosumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Xgeva
Generieke naam: Denosumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2016-005210-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03532087
CCMO	NL62335.058.17

Resultaten

Totaal aantal deelnemers: 0

Samenvatting resultaten

Trial never started