

Onderzoek naar het effect van immuuntherapie voorafgaand aan de operatie bij borstkanker: de BELLINI studie

Gepubliceerd: 18-02-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515080-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om te bepalen of preoperatief nivolumab op de korte termijn, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met ipilimumab of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54814

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pre-operatieve nivolumab, monotherapie of in combinatie; BELLINI

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, voorafgaand aan de operatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, door farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: neo adjuvante behandeling toegestaan, operable stadium I-III, pre-operatief, TN of Luminal-B-like

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van het aantal pathologische complete remissies per cohort.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Vaststellen of preoperatief nivolumab op de korte termijn, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met ipilimumab of nieuwe IO-combinaties veilig is bij vroege BC-patiënten
- Het bepalen van het aandeel van klinische en radiologische reacties zoals gemeten door beeldvorming
- • Om parameters van systemische immuunsuppressie in het vroege BC te correleren met intratumoraal immuunlandschap en met reacties waargenomen bij patiënten
- Om veranderingen in tumorfragmenten (ex vivo modelsysteem, ontwikkeld door Daniela Thommen) te correleren met nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab of nieuwe IO-combinaties met veranderingen in de biopsie tijdens de behandeling
- De vermeende voorspellende waarde van aankomende biomarkers onderzoeken, zoals, maar niet beperkt tot: CD8, IFN γ -genhandtekening, mutatielading, homologe recombinatiedeficiëntie (HRD)
- het bepalen van de 3-jaars, 5-jaars and 10-jaars overall en ziekte vrije

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is het absolute voordeel in overleving van adjuvante chemotherapie voor patiënten met primaire borstkanker relatief laag (+-10%). Het identificeren van patiënten welke kunnen profiteren van meer gerichtere behandeling zoals immuuntherapie, waarbij de toxiciteit van chemotherapie wordt voorkomen, heeft daarom hoge prioriteit. Veelbelovende activiteit van anti-PD1 therapie is gerapporteerd in gemetastaseerde borstkanker patiënten, waardoor we in deze studie willen onderzoeken welke patiënten met primaire borstkanker mogelijk baat kunnen hebben bij anti-PD1 therapie. Op basis van deze studie zou het de-escaleren of weglaten van chemotherapie in een specifieke groep patiënten die voldoende reageert op immuuntherapie een aantrekkelijke toekomstige strategie kunnen zijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515080-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om te bepalen of preoperatief nivolumab op de korte termijn, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met ipilimumab of nieuwe IO-combinaties, in het vroege BC immuunactivatie kan induceren.

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft een adaptief ontwerp (Simon's two stage) en daarom is het aantal patiënten gedefinieerd voor fase I en fase II. 90 patiënten in stadium I (6 cohorten met elk 15 patiënten). Afhankelijk van de resultaten in stadium I zullen in stadium II 31 per cohort extra patiënten nodig zijn, dus als alle cohorten veelbelovende resultaten laten zien in stadium I in totaal ($6 * (15 + 31)$) zullen 276 patiënten worden opgenomen (financiering voor volledige fase I beschikbaar).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie is een pre-operatieve studie in TNBC en luminaal B-achtige borstkanker patiënten. Afzonderlijke cohorten worden geopend in dit onderzoek, LumB- en TNBC-tumoren zullen worden onderverdeeld in afzonderlijke cohorten. De volgende cohorten starten in deze studie: • Cohort IA (n = 15, LumB) en 1B (n = 15, TNBC) worden 4 weken (in wachttijd voor een operatie) pre-operatief behandeld met nivolumab (2 toedieningen 240 mg flat dose dag

1 en dag 15). • Cohort 2A (n = 15, LumB) en 2B (n = 15, TNBC) worden gedurende 4 weken (in wachttijd voor een operatie) pre-chirurgisch behandeld met nivolumab (2 toedieningen 240 mg flat dose dag 1 en dag 15) en ipilimumab (1mg/kg op dag 1). • Cohort 3B (n=15, TN) worden gedurende 6 weken (in wachttijd voor een operatie) pre-chirurgisch behandeld met nivolumab (2 toedieningen 240 mg flat dose dag 1 en dag 21) en ipilimumab (1mg/kg op dag 1 en 21). Nieuwe cohorten met nieuwe IO in combinatie met nivolumab kunnen worden toegevoegd als veiligheidsgegevens beschikbaar zijn en er signalen voor werkzaamheid zijn resulterend in cohort 3A (n = 15, LumB) en 3B (n = 15, TNBC), en een toevoeging van 30 patiënten in totaal in stadium I. Cohort 3B (n=15, TNBC) omvat alleen TIL-hoge borsttumoren van patiënten met de ziekte cT1c-T2N0 en patiënten zullen pre-operatief worden behandeld gedurende 6 weken met nivolumab (240 mg vaste dosis) en ipilimumab (1 mg/kg) op dag 1 en dag 21. Elke therapiecyclus duurt 3 weken en na 6 weken worden patiënten ingepland voor een operatie. Cohort 4B (n=15, TNBC cT1b-cT2N0, TIL gemiddeld ≥ 30 -49%) worden pre-operatief behandeld gedurende 8 weken met nivolumab (480mg)/relatlimab (480mg) op dag 1 en 29. Elke therapiecyclus duurt 4 weken en na 8 weken worden patiënten ingepland voor een operatie. Cohort 5B (n=15, TNBC cT1b-cT2N0, TIL hoog $\geq 50\%$) worden pre-operatief behandeld gedurende 8 weken met nivolumab (480mg)/relatlimab (480mg) op dag 1 en 29. Elke therapiecyclus duurt 4 weken en na 8 weken worden patiënten ingepland voor een operatie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de proefpersonen zal bestaan uit de afname van een extra biopt, extra bloedafnames, lichamelijk onderzoek en de mogelijkheid op bijwerkingen van de therapie. De gerapporteerde bijwerkingen voor Nivolumab in pre-operatieve klinische studies zijn laag (zie blz. 9 protocol) en de specifieke binding van Nivolumab gecombineerd met een ruime kennis over de bijwerkingen in patiënten, leidt ertoe dat de kans op bijwerkingen laag wordt geacht voor de patiënten in de BELLINI studie. Om in de toekomst betere, gepersonaliseerde, therapie te kunnen geven aan patiënten met een primaire borsttumor, waarbij we enerzijds overbehandeling met chemotherapie en bijkomende bijwerkingen proberen te voorkomen, is deelname van de proefpersonen en de bijkomende belasting gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Operabel stadium I-III vroege borstkanker vóór primaire chirurgie, geen bewijs van gemetastaseerde ziekte. Lymfklier status moet worden onderzocht met echo, biopt, sentinel node procedure of LET-CT scan (cohort 3B, 4B en 5B; PET-CT verplicht)
- Proefpersonen met een indicatie voor neoadjuvante chemotherapie zijn ook eligible waarbij een nieuw biopt voorafgaand aan de start van de chemotherapie genomen moet worden. Adjuvante systemische behandeling is toegestaan indien aangegeven volgens lokale richtlijnen.
- Tumorafmeting ten minste 5 mm (minimum cT1b) zoals bepaald via MRI
- Tumortype moet OF TNBC zijn; gedefinieerd als ER<10%, HER2-negative OF luminal B gedefinieerd als ER≥10%, HER2-negatief met of Ki67≥20% of PR ≤20%. HER2 negatief is gedefinieerd als een IHC score van <2 or 2+ met een negatieve ISH.
- Voor TN tumoren; TIL ≥ 5%
- voor LumB tumoren; TIL ≥ 1%
- voor cohort 3B; N0 status
- voorcohort 4B: N0 status, TNBC en TIL ≥30-49%
- voor cohort 5B: N0 status, TNBC en TIL ≥50%
- Leeftijd ≥18

- WHO-performance status ≤ 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- bewijs of vermoeden van metastatische ziekte. Evaluatie van de aanwezigheid van metastasen op afstand kan röntgenfoto's van de borst, echografie van de lever, isotoopbotscan, CT-scan van borst en buik en / of FDG-PET-scan, volgens lokale procedures;
- andere eerdere invasieve maligniteit 1) in de borst of 2) gelokaliseerd in de nabijheid van de borst, die werd behandeld met radiotherapie bij de lokalisatie van de nieuwe borsttumor;
- Gelijktijdige ipsilaterale of contralaterale ziekte van de primaire of secundaire tumor is toegestaan, zolang de andere laesies geen metastase op afstand zijn.
- Locoregionale recidieven zijn niet toegestaan. Tweede primaire tumoren zijn toegestaan **in de studie;
- occulte borstkanker;
- eerdere antikankerhormoontherapie of chemotherapie;
- voorafgaande behandeling met checkpoint-remmers (inclusief anti-PD1, -PD-L1, -CTLA-4, -LAG3);
- gelijktijdige anti-kankerbehandeling, neoadjuvante therapie of een ander onderzoeksgeneesmiddel;

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:	04-10-2019

Aantal proefpersonen: 90
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ipilimumab
Generieke naam: ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: relatlimab

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nivolumab
Generieke naam: nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2024
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
CTIS	CTIS2024-515080-54-00
EudraCT	EUCTR2018-004188-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03815890
CCMO	NL67890.031.18