

Gerandomiseerd fase II onderzoek met nivolumab na opwekken van een afweerreactie bij proefpersonen met triple negatieve borstkanker: TONIC-2 studie

Gepubliceerd: 22-01-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513217-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om de activiteit en veiligheid van nivolumab (als monotherapie of in combinatie met andere immunomodulerende behandelingen) na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54994

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TONIC-2 studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker, triple negatief

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, Subsidising party is Bristol Myers-Squibb; they will also supply the Nivolumab for the study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Borstkanker, - Gemetastaseerd, - Maximaal 3 lijnen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte, - Triple negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

progressievrije overleving zoals gemeten door het aandeel van patiënten zonder progressie na 6 cycli van nivolumab (PFS1: tijd van randomisatie tot tumorprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook) volgens RECIST1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Respons gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage (ORR: complete responsen of gedeeltelijke responsen) volgens iRECIST en RECIST1.1
- Klinisch voordeel zoals gemeten door het klinisch voordeel (CBR) volgens RECIST 1.1 en iRECIST.
- PFS1 volgens RECIST 1.1 en iRECIST.
- Algemene overleving (OS: tijd vanaf start van nivolumab tot overlijden door welke oorzaak dan ook)
- Percentage patiënten met toxiciteit (CTCAE v5.0) en immuungerelateerde toxiciteit
- PFS gemeten aan de hand van het percentage patiënten zonder progressie na 6 cycli van nivolumab (PFS2: tijd vanaf start van nivolumab tot tumorprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook). Progressie zoals gedefinieerd door

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TNBC-patiënten hebben een relatief hoog recidiefpercentage en bij recidief is de mediane totale overleving minder dan een jaar. Er zijn momenteel geen gerichte therapieën beschikbaar voor deze subgroep. De eerste klinische onderzoeken met remming van het immuuncheckpoint in gemetastaseerde TNBC zien er veelbelovend uit, maar het aantal patiënten met een voordeel is nog steeds relatief laag: ongeveer 5% in niet-geselecteerde patiëntenpopulaties. Bij patiënten met PD-L1-positieve TNBC gaan de responspercentages tot 13-23% en een overlevingsvoordeel van ongeveer 7 maanden werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met anti-PD-L1 en nab-paclitaxel, vergeleken met nab-paclitaxel monotherapie. We hebben eerder een veelbelovende respons aangetoond van 20% voor niet-geselecteerde gemetastaseerde TNBC-patiënten wanneer anti-PD-1 werd gegeven na een korte inductiebehandeling met lage dosis chemo- of radiotherapie. Klinische en immunologische reacties op anti-PD-1 na inductie met cisplatine of doxorubicine verdienen verdere validatie. Momenteel zijn er analyses van de validatie van de inductiestrategie voor de inductie behandeling met doxorubicine bezig. In de huidige TONIC-2-studie willen we i) de bevindingen van cisplatine-inductiebehandeling valideren met een focus op uitgebreide translationele onderzoeken. Bovendien kunnen andere cohorten die nieuwe combinaties van immuuninductiebehandelingen en immuun checkpoint-remmers testen, worden geopend binnen dit protocol, wat een uniek platform biedt om prioriteit te geven aan gecombineerde immunotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513217-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om de activiteit en veiligheid van nivolumab (als monotherapie of in combinatie met andere immunomodulerende behandelingen) na verschillende immuunresponsinductiebehandelingen bij TNBC-patiënten met gemetastaseerde ziekte te bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-geblindeerde gerandomiseerde, niet-vergelijkende fase II-studie met één centrum met een Simon two-stage design. .

In de eerste fase worden 13 patiënten per cohort geincludeerd. Als er bij deze 13 patiënten 1 of geen response worden waargenomen, wordt het cohort gestopt.

Anders worden 21 extra patiënten geïncludeerd tot een totaal van 34.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd tussen een experimenteel cohort en een controle-cohort. In de huidige opzet worden patiënten gerandomiseerd tussen een experimenteel cohort en de controle-cohort: 1. Controlegroep, geen inductiebehandeling, dosis nivolumab 240 mg, elke 2 weken 2. Cisplatine 40 mg / m², wekelijks gedurende twee weken, na 2 weken gevolgd door nivolumab 240 mg vaste dosis, om de 2 weken Vanaf 20 weken wordt nivolumab om de 4 weken toegediend met een vaste dosis van 480 mg vanaf week 20.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling met nivolumab (anti-PD-1) is experimenteel, maar anti-PD-L1 plus nab-paclitaxel is goedgekeurd door de FDA en EMA als standaardbehandeling voor geavanceerde TNBC. Het is aangetoond dat het veilig en verdraagbaar is in zowel TNBC als andere tumortypen. Bijwerkingen van nivolumab (anti-PD-1) zijn meestal acceptabel en goed beheersbaar door behandeling uit te stellen of door een korte kuur corticosteroïden. Extra last voor patiënten bestaat uit extra bezoeken tijdens de screeningperiode voor een CT-scan, eerste biopsie, bloedafname en ECG. Ook tijdens het onderzoek zijn extra bezoeken nodig voor een biopsie na inductiebehandeling of 1 cyclus nivolumab en na 3 cycli nivolumab. De biopten worden alleen genomen voor studiedoeleinden, risico's verbonden aan biopten zijn pijn en bloeding van de biopsieplaats. Andere risico's zijn afhankelijk van de plaats van de biopsie, bijvoorbeeld een extra bloedingsrisico voor leverbiopsieën. Uitgebreide bloedafname voor translationeel onderzoek wordt uitgevoerd (ongeveer 120 ml bij aanvang, 80 ml tijdens de behandeling). Deze hoeveelheden bloed vormen geen extra risico's en worden meestal gecombineerd met diagnostische bloedafname. Het verzamelen van ontlastingsmonsters is optioneel, er zijn geen risico's verbonden aan het verzamelen van ontlasting.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- Gemetastaseerde of ongeneeslijke lokaal geavanceerde triple negatieve borstkanker (ER <10%, HER2 0,1 of 2 zonder amplificatie)
- Metastatische laesie toegankelijk voor histologische biopsie
- 18 jaar of ouder
- Maximaal drie lijnen chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte en met tekenen van progressie van de ziekte.
- WHO-prestatiestatus van 0 of 1
- Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1
- Disease Free Interval (gedefinieerd als tijd tussen eerste diagnose of locoregionaal recidief en eerste metastase) langer dan 1 jaar. Dit geldt niet voor patiënten met de novo gemetastaseerde ziekte of patiënten die geen (neo)adjuvante chemotherapie hebben gehad.
- Patiënten met hersenmetastasen komen in aanmerking als deze niet symptomatisch zijn en geen progressie vertonen van ten minste 4 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, voortdurende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris
- bekende geschiedenis van lokalisatie van de ziekte van leptomeningeaal
- geschiedenis van het ontvangen van andere therapieën tegen kanker binnen 2 weken na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel
- geschiedenis van immunodeficiëntie, auto-immuunziekte, aandoeningen die immunosuppressie vereisen (> 10 mgl dagelijkse prednisonequivalenten) of chronische infecties.
- voorafgaande behandeling met immuun checkpoint-remmers.

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:	21-02-2020
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam: Nivolumab
Generieke naam: Nivolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2024-513217-12-00

EUCTR2019-004147-68-NL

NCT04159818

NL71835.031.19