

Fase II studie met nivolumab (anti-PD1) bij triple negatieve borstkanker patiënten na een immuunrespons inductie behandeling: TONIC studie

Gepubliceerd: 17-08-2015 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520487-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van de activiteit van nivolumab na vier verschillende immuunrespons inductie behandelingen bij TNBC patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47543

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TONIC

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: Medicatie via BMS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, ER en HER2 negatief, Gemetastaseerd, Maximaal drie eerdere lijnen chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- progressievrije overleving (PFS1, tijd vanaf randomisatie tot progressie van de tumor) Progressie zoals gedefinieerd volgens RECIST 1.1 zal worden gebruikt.

Voor de eerste fase van de studie, het deel van de patiënten met PFS van ten minste 12 weken in elke behandeling arm. Behandelingsarmen met > 30% van de patiënten met PFS van ten minste 12 weken gaan door in het fase II deel van het onderzoek. Progressie zoals gedefinieerd volgens RECIST 1.1 zal worden gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

- progressievrije overleving (PFS1, tijd vanaf start van de nivolumab behandeling tot progressie van de tumor of overlijden) Progressie volgens de immuun-gerelateerde respons criteria (iRECIST) zal worden gebruikt.
- progressievrije overleving (PFS2, tijd van start nivolumab behandeling tot progressie van de tumor of overlijden. Progressie volgens RECIST 1.1 en de immuun-gerelateerde respons criteria (iRECIST) zal worden gebruikt.
- Overall response rate ORR (complete respons CR of partiële respons PR) volgens RECIST 1.1 en iRECIST
- Klinische voordeel ratio (CR + PR + stabiele ziekte $\geq$ 6 maanden en CP+PR+stabiele ziekte $\geq$ 3 maanden) volgens RECIST 1.1 en iRECIST

- De totale overleving (OS, tijd vanaf het begin nivolumab tot de dood door

welke oorzaak)

- Percentage van de patiënten met toxiciteit (ingedeeld volgens CTCAE v4.0 en

immuun-gerelateerde toxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Triple negatieve borstkanker (TNBC) patiënten hebben een relatief hoge kans op een recidief en bij een recidief is de mediane totale overleving is minder dan een jaar. Er zijn momenteel geen gerichte therapieën beschikbaar voor deze subgroep. Vergeleken met andere borstkanker subtypes, is het percentage van tumor infiltrerende lymfocyten (TIL's) aanzienlijk hoger in TNBC. Gezien de duurzame responsen, geïnduceerd door nivolumab in andere uitgezaaide solide tumoren, kan een immunotherapeutische benadering, zoals blokkade van PD-1 door nivolumab cruciaal zijn om het TNBC te behandelen. Bovendien, omdat de klassieke antikankermiddelen immuueffectorcellen kunnen stimuleren, veronderstellen we dat door een korte inductie behandeling met bestraling, doxorubicine, cyclofosfamide en cisplatin een immuunresponse wordt geïnduceert die resulteert in een synergetische activiteit met nivolumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520487-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van de activiteit van nivolumab na vier verschillende immuunrespons inductie behandelingen bij TNBC patiënten met metastasen. Onze hypothese is dat door korte termijn inductie behandeling een immuunresponse wordt geïnduceert die resulteert in een verhoogde activiteit van nivolumab vergeleken met monotherapie nivolumab.

Onderzoeksopzet

Dit is een single center niet geblindeerde gerandomiseerde niet-vergelijkende fase II studie met een Simon two-stage design. De eerste fase van de studie bestaat uit vijf armen (4 met inductie behandeling, gevolgd door nivolumab, 1 zonder inductiebehandeling vóór nivolumab) , allen met een Simon two-stage design. Voor de tweede fase wordt het aantal armen gereduceerd op basis van de resultaten verkregen in het eerste deel.

Protocol versie 4.0 dd 07 maart 2018;

Vervolg met tweede stadium van de studie. Hierin blijven de armen 'low dose doxorubine' en ' geen inductie' over.

In beide cohorten moeten 17 evalueerbare patiënten worden geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsgroepen deel I; 1. Radiotherapie, gevolgd door nivolumab 3 mg / kg één week later, elke 2 weken 2. Lage doses doxorubicine 15 mg vaste dosis, eenmaal per week gedurende 2 weken na 2 weken gevolgd door nivolumab 3 mg / kg elke 2 weken 3. Cyclofosfamide, metronomic schema 50 mg per dag oraal, na 2 weken gevolgd door nivolumab 3 mg / kg elke 2 weken 4. Cisplatin 40 mg / m² wekelijks na 2 weken gevolgd door nivolumab 3 mg / kg elke 2 weken 5. Geen inductie behandeling, nivolumab 3 mg / kg, elke 2 weken Voor de tweede fase wordt het aantal armen worden gereduceerd op basis van de resultaten verkregen in het eerste deel. Protocol versie 4.0 dd 07 maart 2018; Vervolg met tweede stadium van de studie. Hierin blijven de armen ' low dose doxorubine' en ' geen inductie' over. Protocol versie 6.0 dd 19aug2019; Nivolumab wordt na 6 maanden iedere 4 weken gegeven

Inschatting van belasting en risico

De risico's die behandeling met nivolumab met zich meebrengt zijn gering. Er is al veel ervaring met dit middel bij patiënten met melanoom, longkanker, ziekte van Hodgkin en andere vormen van kanker. Er bestaat een kleine kans (<5%) op een longontsteking door de nivolumab maar die kan vaak goed behandeld worden. Ernstige bijwerkingen komen weinig voor. Uit een fase-1 studie met anti-PDL1 bij borstkankerpatienten blijkt dat 11% van de patiënten een matige of soms ernstige bijwerking heeft, die vaak goed te behandelen zijn of verdwijnen na staken van de anti-PDL1. Aangezien de patiëntenpopulatie die zal deelnemen aan de TONIC studie geen goede anti-kanker behandeloptie meer heeft en dat we verwachten dat we bij 1/3 van de deelnemers een anti-tumor effect zullen zien en daarmee een verlengde levensduur creëren, achten we de risico's/belasting acceptabel tov de potentiële winst van de nivolumab.

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)

- ER en HER2 borstkanker met uitzaaiingen buiten de borst of lokale lymfklieren;
- Uitzaaiing waaruit gebiopteerd kan worden
- 18 jaar of ouder;
- Maximaal drie lijnen chemotherapie gehad sinds de ziekte is uitgezaaid;
- meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1
- ziektevrij interval (gedefinieerd als tijd tussen eerste diagnose of lokaal recidief en eerste metastase) langer dan 1 jaar
- WHO performance status 0 of 1
- Patiënten met hersenmetastasen mogen deelnemen mits er gedurende 4 weken geen groei te zien is na de behandeling voor de hersenmetastasen voorafgaand aan start van de studie. Het gebruik van hoge dosis corticosteroïden (>10mg/dag prednison of > 1.5mg/dag dexamethason) voor hersenmetastasen is niet toegestaan gedurende de 2 weken voor de studie
- getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Patiënten met bekende uitzaaiingen in de hersenvliezen mogen niet deelnemen;
- In de twee weken voorafgaand aan de studie mag er geen andere anti-kanker behandeling worden gegeven;
- Patiënten met de volgende aandoeningen mogen niet deelnemen: immuundeficiëntie, auto-immuunziekten, ziekten waarvoor meer dan 10mg prednison (of vergelijkbare hoeveelheid van andere corticosteroiden) wordt gegeven, chronische ontstekingen
- Vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven kunnen niet deelnemen

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:	22-09-2016
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nivolumab
Generieke naam:	nivolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

CTIS2025-520487-18-00

EUCTR2015-001969-49-NL

NCT02499367

NL53438.031.15