

Neoadjuvante therapie op maat in hormoon receptor positieve, HER2 negatieve, luminale borstkanker.

Gepubliceerd: 01-11-2017 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstelling: • Bepalen of ribociclib plus letrozol een verbetering van $\geq 100\%$ geeft in de "complete cell cycle arrest" (CCCA; gedefinieerd als Ki67 IHC

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEOLBC 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: Novartis,Novartis;Philips,Philips Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, CDK4/6 remmer, Chemotherapie, Hormoontherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in CCCA (gedefinieerd als Ki67 IHC <1%) tussen ribociclib plus letrozol en chemotherapie in het operatie specimen*.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- De correlatie tussen Ki67 IHC handmatig gescoord, IHC automatisch gescoord (Vectra ® 3) en Ki67 mRNA.
- De correlatie tussen "ER pathway activity" bij start, na twee weken letrozol en bij operatie en de klinische uitkomst. Indien voldoende materiaal beschikbaar is kunnen extra "pathway activities"(zoals PI3K en anderen) worden bepaald.
- Het verschil in pathologische respons (pCR en respons volgens Miller en Payne) tussen de gerandomiseerde studie armen*.
- De verandering in tumor biologie en biomarkers (ER, PR, HER2, Rb, Ki67) bij start, na twee weken letrozol en bij operatie.
- Toxiciteit volgens de NCI CTCAE v4.03, alle gradaties en gradatie III/IV*.
- De correlatie van tumor metingen tussen standaard MRI (gebruikmakend van RECIST 1.1) en palpatie (grootste diameter in cm) bij start, na AC/voor T of 8 weken definitieve neoadjuvante therapie en voor operatie.
- Beschrijvende analyse van "event free survival" en "overall survival" na 3 en 2 - Neoadjuvante therapie op maat in hormoon receptor positieve, HER2 negatieve, lum ... 8-05-2025

5 jaar.

Nevenstudie eindpunten:

- Verandering in ER α "DNA binding signatures" en "gene expression profiles"

tussen start en na twee weken letrozol.

- Effect van ribociclib op de activatie, proliferatie en differentiatie van T cellen.

- (Anti)correlatie tussen de delta Ki67 (baseline en 2 weken letrozol) en oestrogeen/letrozol spiegels in het bloed.

* Betekent dat de doelstelling niet van toepassing is op de groep met een Ki67 van <1%.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is borstkanker de meest voorkomende kanker bij vrouwen, met in 2012 wereldwijd bijna 1,7 miljoen en in Nederland meer dan 14.000 nieuwe gediagnosticeerd gevallen. De incidentie stijgt nog steeds en meer dan 75% van de patiënten is postmenopauzaal.

Neo-adjuvante systemische therapie wordt gebruikt bij patiënten met stadium II/III borstkanker om de chirurgische uitkomst te verbeteren en maakt het mogelijk om een vroege respons op een nieuw geneesmiddel te evalueren.

Neo-adjuvante chemotherapie leidt in lobulaire en luminale borstkanker zelden tot een pathologische complete remissie (pCR) of tot meer borstbesparende operaties, vooral in het geval van een laag Ki67. Een daling van Ki67 na neo-adjuvante systemische therapie heeft belangrijke prognostische informatie opgeleverd over een (laat) recidief van borstkanker.

De wachttijd tot een operatie geeft ons een waardevolle "window of opportunity" om nieuwe therapeutische strategieën te evalueren. Lopende 'window of

opportunity' studies zijn de POETIC, AFTER, Opportune, Lorelei, PALLET en de ADAPT trial.

Neo-adjuvante hormonale therapie is een therapie met een lage toxiciteit waarvan is gebleken dat deze leidt tot meer borstbesparende operaties in postmenopauzale vrouwen met ER-positieve borstkanker. Ribociclib is een cycline-afhankelijk kinase 4/6 remmer (CDK4/6i) die cel proliferatie en cellulaire DNA-synthese inhibeert door de celcyclus-progressie te voorkomen. Het is bewezen dat de combinatie van CDK4/6i met hormonale therapie beter werkt dan hormonale therapie alleen en deze combinatie is daarom door de FDA goedgekeurd als frontlijn behandeling voor postmenopauzale vrouwen met ER-positieve, HER2-negatieve, gemetastaseerde borstkanker. Onlangs vond Ma et al een verbetering van meer dan 100% in complete cell cycle arrest (CCCA) (van 26% naar 60%) in de CDK4/6i in combinatie met letrozol groep in vergelijking met de letrozol alleen groep.

Om te onderzoeken of chemotherapie kan worden vervangen door het minder toxische CDK4/6i in combinatie met hormoon therapie als (neo)adjuvante therapie voor patiënten met lumbinale, en met name lobulaire borstkanker, stellen wij een gerandomiseerde trial voor met specifieke neo-adjuvante therapie op basis van Ki67, die randomiseert tussen ribociclib in combinatie met letrozol en standaard chemotherapie (dose dense AC-T). Wij streven ernaar om de CCCA (gedefinieerd als Ki67 < 1%) op het moment van operatie met 100% te verbeteren wanneer CDK4/6i in combinatie met letrozol wordt gebruikt in vergelijking met chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Bepalen of ribociclib plus letrozol een verbetering van $\geq 100\%$ geeft in de "complete cell cycle arrest" (CCCA; gedefinieerd als Ki67 IHC <1%) in vergelijking met chemotherapie in het operatie specimen*.

Secundaire doelstellingen:

- De correlatie bestuderen tussen Ki67 IHC handmatig gescoord, IHC automatisch gescoord (Vectra ® 3) en Ki67 mRNA.
- De "ER pathway activity" bij start, na twee weken letrozol en bij operatie correleren met de klinische uitkomst (samenwerking met Philips). Indien voldoende materiaal beschikbaar is kunnen extra "pathway activities"(zoals PI3K en anderen) worden bepaald.
- Het verschil bestuderen in pathologische respons (pCR en respons volgens Miller en Payne) tussen de gerandomiseerde studie armen*.
- De verandering in tumor biologie en biomarkers bepalen (ER, PR, HER2, Rb, Ki67) bij start, na twee weken letrozol en bij operatie.
- Toxiciteit volgens de NCI CTCAE v4.03, alle gradaties en gradatie III/IV*.
- De correlatie bestuderen van tumor metingen tussen standaard MRI en palpatie bij start, na AC/voor T of 8 weken definitieve neoadjuvante therapie en voor

operatie.

- Beschrijvende analyse van "event free survival" en "overall survival" na 3 en 5 jaar.

Nevenstudie doelstellingen:

- Bepalen van de verandering in ER α "DNA binding signatures" en "gene expression profiling" bij start en na twee weken letrozole.
- Bepalen van het effect van ribociclib op de activatie, proliferatie en differentiatie van T cellen.
- Bepalen of er een (anti)correlatie tussen de delta Ki67 (baseline en 2 weken letrozol) en oestrogeen/letrozol spiegels in het bloed.

* Betekent dat de doelstelling niet van toepassing is op de groep met een Ki67 van $<1\%$.

Onderzoeksopzet

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Indien lage ($<1\%$) Ki67 expressie: advies om door te gaan met neo-adjuvante letrozol behandeling. Indien hoge ($\geq 1\%$) Ki67 expressie randomisatie tussen: • Neo-adjuvant standaard chemotherapie (controle groep) • Neo-adjuvant ribociclib in combinatie met letrozol (interventie groep)

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de patiënt bestaat uit de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie (ribociclib) zoals beschreven in het protocol. Verder zijn er extra bipten nodig voor deze studie. Het afnemen van bipten kan wat ongemak met zich meebrengen en, hoewel zeldzaam, complicaties veroorzaken. Wanneer patiënten worden geloot in de ribociclib plus letrozol groep, moeten zij aanvullend worden gecontroleerd op dag 15 van de eerste (bloed en ECG) en tweede cyclus (bloed). Tevens moet een extra ECG worden gedaan aan het begin van cyclus 2. Echter, aangezien de ribociclib + letrozol cycli langer duren en de totale duur van neoadjuvante therapie in beide gerandomiseerde groepen gelijk is, zullen de patiënten in deze groep een visite minder hebben dan de patiënten in de chemotherapie groep (zie ook flowsheet 3.4). Bij deelname aan de side studie(s) met bloed moet er één extra bloedafname (oestrogeen en letrozol spiegels) worden gedaan en/of één extra buisje bloed worden afgenomen tijdens drie reguliere bloed afnames (effect ribociclib op T cellen). Het voordeel kan zijn dat patiënten mogelijk worden behandeld met een minder schadelijke en mogelijk effectievere neo-adjuvante behandeling dan chemotherapie, of dat zij helemaal geen chemotherapie hoeven te krijgen. Alle

patiënten dragen bij aan de kennis met betrekking tot het ontwikkelen van nieuwe strategieën in kanker behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center

Godebaldkwartier 363
Utrecht 3511DT
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Godebaldkwartier 363
Utrecht 3511DT
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)

- Postmenopauzale vrouwen die zich presenteren met histologisch bewezen (core biopsie materiaal) hormoon receptor positieve (ER $\geq$ 50%, PR alle), HER2 negatieve, stadium II/III borstkanker.

- Meetbare ziekte (borst en/of lymfklieren)
- WHO 0-2
- Adequate beenmergfunctie (binnen 4 weken voor registratie): 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 registratie): bilirubine $\leq 1.5 \times$ bovenste limiet van normaal, ALAT en ASAT $\leq 2.5 \times$ bovenste limiet van normaal, Alkalische Fosfatase $\leq 5 \times$ bovenste limiet van normaal
- Adequate nierfunctie (binnen 4 weken voor registratie): de berekende kreatinine klaring moet ≥ 50 mL/min zijn
- Patiënten moeten beschikbaar zijn voor behandeling en follow-up
- Geschreven informed consent

Randomisatie specifiek:

- Registratie in de NEOLBC trial voor 2 weken biopt
- Gebruik van letrozol.
- Uitkomst centrale Ki67 bepaling in twee weken biopt moet beschikbaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewijs voor metastasen op afstand (M1)
- Invasieve borstkanker in de voorgeschiedenis
- Eerdere behandeling met chemotherapie, radiotherapie of hormonale therapie met de uitzondering van patiënten die letrozol hebben gekregen ≤ 14 dagen (+ max. 4 dagen) voorafgaand aan registratie en die nog steeds letrozol gebruiken.
- Maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van een basaalcelcarcinoom van de huid of pre-invasief carcinoom van de cervix
- Perifere neuropathie > graad 2, ongeacht de oorzaak
- Substantiële comorbiditeit zoals infecties (hepatitis B, C en HIV), een recent myocard infarct, klinische tekenen van hartfalen, klinisch significante arrhythmieën of tijdens screening één van de volgende cardiale parameters: bradycardie (hartfrequentie van < 50 in rust) of een QTcF ≥ 450 msec.
- Bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de behandeling (pinda's, soja)
- Gebruik van warfarine of een ander coumarinederivaat, voor behandeling, profylaxe of anderszins. Het gebruik van heparine, laag moleculaire heparine of fondaparinux is toegestaan.
- Gebruik van één van de volgende substanties en kan deze vanaf 7 dagen voor randomisatie niet discontinueren:
 - o Bekende sterke inducers of inhibitoren van CYP3A4/5, inclusief grapefruit, grapefruit hybriden, pomelo/pompelmoes, sterfruit, granaatappel en de Sevilla-sinaasappel
 - o Die een bekend risico hebben op verlenging van het QT-interval of die Torsades de Pointes induceren
 - o Die een smal therapeutisch window hebben en voornamelijk worden

gemetaboliseerd door CYP3A4/5

o Kruidenpreparaten/medicijnen, dieet supplementen

- Een medische of psychologische conditie die, zoals ingeschat door de onderzoeker, er toe zou leiden dat de patient 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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-06-2018
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	-
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Letrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Ribociclib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-01-2020
Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2024
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	EUCTR2017-000676-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03283384
CCMO	NL58504.058.17