NoLEEta protocol - Protocol synopsis voor het grote publiek

Sponsor: UNICANCER
Versie (nummer en datum): V1.1_14 OKT2025
Titel klinische studie: Fase III non-inferioriteitsstudie naar de-escalatie van chemotherapie bij hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve, vroeg stadium borstkanker met gemiddeld risico, adjuvant behandeld met Ribociclib (LEE-011).
EU-trial nummer: 2025-520979-13
Trefwoorden: borstkanker, de-escalatie, chemotherapie

1. Rationale

CDK4/6-remmers zijn geneesmiddelen die zijn ontworpen om de werking van CDK4/6-eiwitten te blokkeren. Deze eiwitten hebben een belangrijk rol bij de celdeling. De komst van CDK4/6-remmers heeft de behandelingsvooruitzichten verbeterd voor patiënten met uitgezaaide borstkanker bij wie de tumorcellen hormoonreceptoren hebben maar niet het HER2-eiwit (HR+/HER2-). Het eerdere NATALEE-onderzoek toonde aan dat de toevoeging van de CDK4/6 remmer ribociclib gedurende drie jaar aan standaard adjuvante hormoontherapie (d.w.z. na chirurgie) de overleving zonder invasieve ziekte (d.w.z. uitbreiding naar omliggende weefsels) verlengde bij patiënten met vroege HR + /HER2- borstkanker. In tegenstelling tot andere onderzoeken includeerde NATALEE een groep patiënten met een matig risico op terugkeer van de kanker, die gewoonlijk werden behandeld met adjuvante chemotherapie voordat ze hormoontherapie kregen. Het voordeel van adjuvante chemotherapie bij deze patiënten is echter onzeker. De hypothese van het NoLEEta-onderzoek is dat patiënten door het gebruik van de CDK 4/6-remmer adjuvante chemotherapie kunnen vermijden en daardoor gespaard blijven van de bijwerkingen die met deze chemotherapie gepaard gaan, zonder dat de werkzaamheid van de behandeling afneemt.

2. Doelstellingen

Het primaire doel van NoLEEta is om aan te tonen dat de combinatie van ribociclib met hormoontherapie even effectief is als dezelfde behandeling voorafgegaan door adjuvante chemotherapie bij patiënten met niet-uitgezaaide borstkanker.
De secundaire doelstellingen zijn het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de behandelingen en de kwaliteit van leven in de 2 groepen patiënten.

3. Primair eindpunt van de studie

Het primaire eindpunt van het onderzoek is invasieve borstkankervrije overleving (d.w.z. de gemiddelde duur van het leven van patiënten met hun ziekte zonder tekenen van terugkeer van de kanker).

4. Secundaire eindpunten van de studie

De werkzaamheid van de behandeling zal ook worden onderzocht aan de hand van de gemiddelde duur dat patiënten met de ziekte leven zonder tekenen van uitzaaiing naar aangrenzende weefsels of andere organen. Daarnaast wordt geanalyseerd wat het tijdsinterval is tussen het begin van de behandeling en overlijden, als dit optreedt tijdens het onderzoek. Het onderzoek zal ook de tolerantie van patiënten ten opzichte van de behandeling en de kwaliteit van leven onderzoeken.

5. Studieopzet

NoLEEta is een fase III multicenter, gerandomiseerd (patiënten worden willekeurig toegewezen aan de behandelingsarm) chemotherapie de-escalatie onderzoek. De studie is opgezet om aan te tonen dat de toevoeging van ribociclib gedurende 3 jaar aan hormonale behandeling net zo effectief is als dezelfde behandeling voorafgegaan door adjuvante chemotherapie bij patiënten met niet-uitgezaaide borstkanker en een gemiddeld risico op terugkeer na operatie. Patiënten die in aanmerking komen, worden geloot in ofwel de experimentele arm, waar ze een combinatie van ribociclib en hormonale behandeling krijgen, of in de controlearm, waar ze eerst chemotherapie krijgen, gevolgd door een combinatie van ribociclib en hormonale behandeling. Patiënten blijven tot maximaal 8,5 jaar na randomisatie in het onderzoek.

6. Studiepopulatie

Volwassen patiënten (≥18 jaar) met invasieve borstkanker met een matig risico op terugkeer. Ze moeten chirurgie gericht op genezing hebben gehad, chemotherapie kunnen krijgen en in goede algemene gezondheid verkeren met normale bloedwaarden, nier- en leverfunctie. Ze mogen geen eerdere behandeling met een CDK4/6-remmer hebben gekregen of chemotherapie, geen actieve auto-immuunziekte of andere ernstige ongecontroleerde ziekten hebben en geen andere invasieve kanker hebben gehad binnen 2 jaar voorafgaand aan deelname.

7. Interventies

Na ondertekening van het toestemmingsformulier gaan de patiënten de pre-inclusieperiode in (tot 28 dagen voor de start van de behandeling), waarin de onderzoeker alle noodzakelijke testen zal uitvoeren om te beoordelen of ze in aanmerking komen. Als patiënten in aanmerking komen, worden ze willekeurig toegewezen aan de behandeling:

- De experimentele groep krijgt een combinatie van de ribociclib gedurende 3 jaar en hormonale behandeling gedurende ten minste 5 jaar (bestaande uit aromataseremmers en, voor premenopauzale vrouwen, GnRH-agonisten, die de eierstok functie blokkeren).

- De controlegroep krijgt dezelfde behandeling met ongeveer 6 maanden chemotherapie vooraf. Om de behandeling te krijgen, moeten de patiënten naar het ziekenhuis. Het medisch team zal bij elk bezoek controles uitvoeren voordat de behandeling wordt toegediend, om de algemene gezondheidstoestand van de patiënt en de tolerantie voor de behandeling te beoordelen. Nadat de behandeling met ribociclib is gestopt, worden de patiënten elke 6 maanden in het ziekenhuis gevolgd tot het einde van de eerste 5 jaar hormoontherapie, en daarna eenmaal per jaar tot het einde van het onderzoek.

8. Ethische aspecten met betrekking tot de klinische studie, in het bijzonder het verwachte voordeel voor de patiënt of patiëntengroep die door de onderzoeksdeelnemers wordt vertegenwoordigd en de aard en omvang van de beperkingen en risico's.

Gezien alle therapeutische vooruitgang die de afgelopen jaren is geboekt, en met name gezien recente onderzoeken naar de toevoeging van ribociclib in combinatie met hormoontherapie na chirurgie, kan het worden beschouwd dat het voordeel van adjuvante chemotherapie bij patiënten met intermediair-risico HR+HER2- borstkanker beperkt zou kunnen zijn.

Voor patiënten in de experimentele groep (zonder chemotherapie) zou deelname aan dit onderzoek mogelijk een klinisch voordeel kunnen opleveren, met een vermindering van behandelingsgerelateerde bijwerkingen zonder het ziektebeloop te beïnvloeden, en een verbetering van de kwaliteit van leven.