

Een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, fase-III-onderzoek naar adjuvante behandeling met nivolumab of placebo bij proefpersonen van wie slokdarmkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang gereseceerd is.

Gepubliceerd: 21-06-2016 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509360-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: Dit onderzoek heeft co-primaire doelstellingen: • Het vergelijken van de OS met nivolumab tegenover...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHECKpoint pathway en nivolumab klinische onderzoeksevaluatie 577

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Operatief verwijderde tumor van de slokdarm (Esofageaal) of de overgang tussen de maag en de slokdarm (Gastro-esofageale overgang)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gastro-oesofageale, Kanker, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving en DFS zijn co-primaire eindpunten.

Totale overleving is de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van overlijden. Voor proefpersonen zonder documentatie van overlijden, zal OS worden gecensureerd op de laatste dag waarop bekend was dat de proefpersoon nog in leven was.

Ziektevrije overleving is de tijd tussen de datum van randomisatie en de eerste datum van terugkeer van de ziekte of overlijden, hetgeen het eerste plaatsvindt. Terugkerende ziekte wordt gedefinieerd als het verschijnen van één of meer nieuwe laesies, zowel plaatselijk, regionaal of distant van de primaire plaats van resectie (door beeldvorming of pathologie, hetgeen het eerste voorkomt). Alle sterfgevallen zonder voorafgaande terugkeer van de ziekte zullen als DFS-voorval worden opgenomen, ongeacht de oorzaak van overlijden of de verlopen tijd sinds de laatste gekende ziektebeoordeling. Voor proefpersonen die in leven blijven en bij wie de ziekte niet is teruggekeerd, zal DFS worden gecensureerd op de datum van de laatste evalueerbare ziektebeoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt: Het totale overlevingscijfer na 1, 2 en 3 jaar wordt gedefinieerd als de waarschijnlijkheid dat een proefpersoon respectievelijk 1, 2 en 3 jaar na randomisatie in leven is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase III vergelijkend onderzoek naar nivolumab en placebo bij patiënten met geresecteerde kanker in de oesofageale of gastro-oesofageale overgang.

Het doel van het onderzoek is het vergelijken van de totale overleving en ziektevrije overleving van patiënten met kanker in stage II of III van de oesofageale of gastro-oesofageale overgang, die met chemotherapie plus radiotherapie zijn behandeld, gevolgd door een operatie om hun volledige tumor te verwijderen. Momenteel is er geen zorgstandaard (standard of care, SOC) voor dergelijke patiënten, afgezien van controle na de operatie op terugkeer van de ziekte. In de studie wordt onderzocht wat de kans is op terugkeer van de ziekte bij patiënten die met nivolumab worden behandeld, in vergelijking met patiënten die placebo krijgen na operatieve resectie, en wordt de overleving in beide patiëntengroepen met elkaar vergeleken.

Wereldwijd worden ongeveer 760 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met nivolumab of placebo, van wie ongeveer 15 in het Nederland. Het onderzoek wordt gesponsord door Bristol-Myers Squibb.

Na een screeningperiode wordt tweederde van de geschikt bevonden patiënten behandeld met nivolumab (het te onderzoeken geneesmiddel) en eenderde met placebo (negen geneesmiddel - zonder actief bestanddeel). Alle patiënten worden tot 12 maanden met nivolumab of placebo behandeld of tot de ziekte zich opnieuw voordoet. De eerste acht infusies worden om de twee weken toegediend; daarna om de vier weken. Na de behandelingsfase worden de patiënten vijf jaar lang telefonisch of via ziekenhuisbezoeken gecontroleerd op overleving.

Bij de patiënten worden de volgende onderzoeken uitgevoerd: CT-scan, lichamelijke onderzoeken, vitale functies zoals bloeddruk, lengte, gewicht, lichaamstemperatuur, bloedstalen voor standaard veiligheidstests en onderzoeken in het kader van de studie. Patiënten dienen ook regelmatig vragenlijsten in te vullen tijdens de studie. Er kunnen biopsieën worden uitgevoerd of eerdere biopsieën onderzocht als deze beschikbaar zijn en als de patiënt daarmee instemt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509360-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

Dit onderzoek heeft co-primaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de OS met nivolumab tegenover placebo bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.
- Het vergelijken van de DFS met nivolumab tegenover placebo bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.

Secundaire doelen:

- Het evalueren van de overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar met nivolumab tegenover placebo bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab tegenover placebo bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.
- Het evalueren van distante metastasevrije overleving (distant metastasis free survival, DMFS) bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.
- Het evalueren of PD-L1-staat een voorspellende biomarker is voor DFS en OS bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.
- Het evalueren van PD-L1-staat voorafgaand aan chemoradiotherapie (CRT) en op het ogenblik van de operatie bij proefpersonen met operatief verwijderde EC of kanker van de GEJ.
- Het verkennen van mogelijke biomarkers geassocieerd met de klinische werkzaamheid (DFS en OS) en/of optreden van bijwerkingen van nivolumab door het analyseren van biomarkerbepalingen binnen de micro-omgeving van de tumor en perifeer (bijv. bloed, serum, plasma en perifere mononucleaire bloedcellen [peripheral blood mononuclear cells, PBMC*s]) in vergelijking met de klinische resultaten.
- Het beoordelen van het effect van de natuurlijke genetische variatie (enig-nucleotidepolymorfisme [single nucleotide polymorphisms, SNP*s]) in geselecteerde genen inclusief, maar niet beperkt tot, PD-1, PD-L1, PD-L2 en CTLA4 op de klinische eindpunten en/of optreden van bijwerkingen.
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek en het verkennen van de relaties tussen blootstelling en respons met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab.
- Het beoordelen van de algehele gezondheidstoestand van de proefpersoon aan de hand van de versie met 3 niveaus van de EQ-5D (EQ-5D-3L) index en de visuele analoge schaal.

- Het beoordelen van de kanker-gerelateerde kwaliteit van leven aan de hand van de vragenlijst voor de functionele beoordeling van kankerbehandeling van de slokdarm (Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal, FACT-E) en van specifieke componenten, waaronder de subschaal voor slokdarmkanker (Esophageal Cancer Subscale, ECS) en de versie met 7 items van de algemene FACT (FACT-G7)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek van adjuvante nivolumab bij proefpersonen met operatief verwijderde slokdarmkanker (EC) of kanker van de gastro-oesophageale overgang (GEJ) die chemoradiotherapie (CRT) hebben ontvangen, gevolgd door chirurgie.

De proefpersonen zullen het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen na CRT gevolgd door een operatie. Proefpersonen bij wie de tumoren geen pathologische complete respons (niet-pCR) bereiken, zullen op geblindeerde wijze in een 2:1 verhouding worden gerandomiseerd naar de twee groepen nivolumab (BMS-936558) of placebo monotherapie i.v. toegediend met een 30 minuten durende infusie in een dosis van 240 mg om de 2 weken gedurende 16 weken (8 doses) gevolgd door nivolumab 480 mg toegediend met een 30 minuten durende infusie om de 4 weken te beginnen in week 17 (2 weken na de 8ste dosis). De behandeling zal worden toegediend tot terugkeer van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming door de proefpersoon, met een totale duur van toediening van de onderzoeksmedicatie van maximum 1 jaar.

Stratificatiefactoren:

- 1) PD-L1-status
- 2) Pathologische lymfeklierstatus (positief **ypN1 tegenover negatief ypN0)
- 3) Histologie (plaveiselcelcarcinoom tegenover adenocarcinoom)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 760 proefpersonen zullen in een 2:1-verhouding naar de nivolumab- en placebogroep worden gerandomiseerd.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patienten verwacht dat zij meerdere bezoeken aan het centrum brengen, waar zij lichamelijke onderzoeken zullen ondergaan, meting van de vitale functies waaronder zuurstofsaturatieniveaus, bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en monitoring op bijwerkingen. Proefpersonen worden geevalueerd op de aanwezigheid of blijvende afwezigheid van de tumor.

Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden

(onderzoek naar FK, immunogeniciteit en biomarkers). De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling. De procedures worden door goed getrainde medisch professionals uitgevoerd en alles wordt in het werk gesteld om enig risico of ongemak voor de patient te minimaliseren. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Er wordt gebruik gemaakt van een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC), die ervoor zorgt dat de veiligheidsgegevens tijdens het onderzoek worden beoordeeld.

Nieuwe therapieën gericht op het immuunsysteem (immunotherapieën), zoals nivolumab, kunnen mogelijk klinisch voordeel en verbetering bieden voor de resultaten bij patienten met deze ziekte (ziekteverbetering en overlevingsverbetering). Zoals met alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's. De onderzoeksgeneesmiddelen en proceduregerelateerde risico's staan in detail beschreven in het patientinformatieblad om ervoor te zorgen dat patienten volledig geïnformeerd zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
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)

- Alle proefpersonen moeten een stadium II of stadium III (volgens AJCC 7de editie) carcinoom van de slokdarm of de gastro-oesophageale overgang hebben en een histologisch bevestigd overheersend adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm of kanker van de gastro-oesophageale overgang hebben gekregen ten tijde van de eerste diagnose.
- Proefpersonen moeten preoperatieve chemoradiotherapie hebben voltooid gevolgd door chirurgie, alvorens te worden gerandomiseerd. Een platinagebaseerde chemotherapie moet worden gebruikt. Chemotherapie en bestralingsregimes kunnen in overeenstemming met de plaatselijke zorgstandaard volgens de NCCN- of ESMO-richtlijnen worden uitgevoerd.
- De proefpersonen moeten een complete operatieve verwijdering (R0) hebben ondergaan en moeten heelkundig ziektevrij gemaakt zijn met negatieve marges op de geresecteerde stalen. Proefpersonen moeten residuele pathologische ziekte hebben, d.w.z. niet-pathologische complete respons (niet-pCR) van hun EC of GEJ hebben, met minstens ypN1 of ypT1 vermeld in het pathologierapport van de geresecteerde stalen. De pathologierapporten van detecteerbare laesie(s) die maligniteit bevestigen, moeten voorafgaand aan randomisatie door de onderzoeker worden beoordeeld, gedateerd en ondertekend.
- De volledige operatieve verwijdering moet plaatsgevonden hebben binnen de 4 tot 16 weken voorafgaand aan randomisatie.
- ECOG-performancescore van 0 of 1.
- Alle proefpersonen moeten een gedocumenteerde ziektevrije status hebben aan de hand van een lichamelijk onderzoek en beeldvorming binnen de 4 weken voorafgaand aan randomisatie. Beeldvormingsonderzoeken moeten een CT van de borst en de buik omvatten.
- Er moet tumorweefsel van de geresecteerde plaats van de ziekte aangeleverd worden voor biomarkeranalyse. Om gerandomiseerd te kunnen worden, moet een proefpersoon een PD-L1-expressieniveauclassificatie (**1%, < 1% of onbepaald of niet-evalueerbaar) hebben zoals bepaald door het centraal laboratorium. Als een onvoldoende hoeveelheid tumorweefsel wordt verstrekt voor analyse, is het bekomen van bijkomend gearcheveerd tumorweefsel (blokjes en/of objectglaasjes) voor de biomarkeranalyse vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen met cervicale slokdarmcarcinoom. De plaats van de tumor kan met betrekking tot geschiktheid voor het onderzoek met de medische monitor van BMS worden besproken.
- Proefpersonen die geen gelijktijdige CRT ondergaan, voorafgaand aan de operatie. Proefpersonen die enkel chemotherapie of enkel bestraling ontvangen voorafgaand aan de operatie, zijn niet geschikt.
- Proefpersonen met stadium IV operatief verwijderbare ziekte.
- Proefpersonen met een actieve, aangetoonde of vermoede auto-immuunziekte. Proefpersonen met type I diabetes mellitus, hypothyreoïdie waarvoor enkel hormoonsubstitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) waarvoor geen systemische behandeling nodig is of aandoeningen waarvan wordt verwacht dat ze zonder externe reactiesterter niet opnieuw zullen optreden, mogen in het onderzoek worden opgenomen.
- Proefpersonen met een aandoening die systemisch moet worden behandeld met ofwel corticosteroïden (> 10 mg dag prednison of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve medicatie in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Geïnhaleerde of topische steroïden en bijniervervangende steroïden aan > 10 mg prednison per dag en equivalent zijn toegestaan indien er geen actieve auto-immuunziekte is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-12-2016

Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 29-09-2023
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	ID
CTIS	CTIS2023-509360-24-00
EudraCT	EUCTR2015-005556-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02743494
CCMO	NL56855.031.16