

Een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multi-centrum fase III-onderzoek voor de neoadjuvant/adjuvante behandeling met durvalumab bij patiënten met operabel, stadium II-III, niet-kleincellig longkanker (AEGEAN)

Gepubliceerd: 03-03-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509576-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze fase-III studie wordt de toediening van durvalumab + chemotherapie voor operatie gevolgd door durvalumab behandeling na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AEGEAN

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet kleincellig longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, Neoadjuvant/adjuvant, Niet kleincellig longkanker, Resectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van gebeurtenisvrije overleving) van durvalumab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van placebo in combinatie met chemotherapie toegediend voor operatie gevolgd door placebo na operatie.

- Het bepalen van de activiteit van durvalumab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van placebo in combinatie met chemotherapie toegediend voor operatie op basis van het pathologisch respons (10% minder levensvatbaar tumorweefsel na neoadjuvante behandeling tijdens resectie)

Secundaire uitkomstmaten

- Om de werkzaamheid van perioperatieve durvalumab + neoadjuvante chemotherapie te vergelijken met placebo + neoadjuvante chemotherapie bij voorwaarden van DFS

- Om de werkzaamheid van perioperatieve durvalumab + neoadjuvante chemotherapie te vergelijken met placebo + neoadjuvante chemotherapie bij voorwaarden van MPR

- Om de werkzaamheid van perioperatieve durvalumab + neoadjuvante chemotherapie te vergelijken met placebo + neoadjuvante chemotherapie bij voorwaarden van het

besturingssysteem

- Om de werkzaamheid van perioperatieve durvalumab + neoadjuvante chemotherapie te vergelijken met placebo + neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met PD-L1

TC $\geq$ 1% tumoren in termen van EFS, pCR, DFS, MPR en OS

- Om ziektegerelateerde symptomen en HRQOL te beoordelen bij patiënten behandeld met perioperatieve durvalumab + neoadjuvante chemotherapie vergeleken met placebo + neoadjuvante chemotherapie

- Om de farmacokinetiek (PK) en immunogeniciteit van durvalumab te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is al jaren de meest voorkomende vorm van kanker (met naar schatting 1,8 miljoen nieuwe gevallen in 2012, 12,9% van alle nieuwe vormen van kanker). Ook was het de meest voorkomende doodsoorzaak van kanker in 2012 met 1,6 miljoen sterfgevallen (19,4% van de sterfgevallen door kanker). In ongeveer 80% tot 85% betreft het niet-kleincellig longkanker. Ondanks de vooruitgang in de diagnose, beeldvorming, stadiëring en behandeling van niet-kleincellig longkanker blijft de geschatte 5-jaarsoverleving voor patiënten in Europa en de Verenigde Staten laag (respectievelijk 11% en 17%).

Bij vroege-fase niet-kleincellige longkanker is de behandeling op dit moment curatieve chirurgie.

Bij slechts ~ 30% van de patiënten met niet-kleincellig longkanker wordt de kanker ontdekt als deze nog in een vroeg stadium (stadium I-IIIa) is; dit percentage zal naar verwachting toenemen door de verbeterde screening op longkanker. Helaas blijft de 5-jaarsoverleving voor patiënten die alleen met chirurgie worden behandeld laag, variërend van 67% (stadium IA) tot 23% (stadium IIIA).

Studies waarbij adjuvante chemotherapie werd gegeven bij niet-kleincellig longkanker lieten een klinische verbetering zien in de overlevingsstatus; perioperatieve platinumhoudende chemotherapie liet een overlevingspercentage van 5,4 procentpunt hoger zien dan chirurgie alleen. Bij meer dan 60% van de patiënten werden toxiciteiten waargenomen van graad 3 of hoger.

Eerdere studies met neoadjuvante chemotherapie, gegeven bij vroeg-stadium (operabel) niet-kleincellig longkanker, lieten ook een klinisch voordeel zien; er werd een verbetering waargenomen in de overlevingsstatus (pathologisch response), .

Ondanks deze vooruitgang zijn nieuwe therapieën nodig om de langetermijnprognose voor patiënten met niet-kleincellig longkanker die chirurgische resectie ondergaan verder te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509576-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze fase-III studie wordt de toediening van durvalumab + chemotherapie voor operatie gevolgd door durvalumab behandeling na operatie onderzocht bij patiënten met niet-kleincellig longkanker (stadium II-III). De werkzaamheid van durvalumab wordt vergeleken met de placebo groep door middel van gebeurtenisvrije overleving en pathologisch respons.

Onderzoeksopzet

Fase III, dubbel-blind, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studie.

Randomisatie 1:1 naar:

- Durvalumab (IV) + platinumhoudende chemotherapie (4 cycli) voor operatie +12 cycli durvalumab na operatie
- Placebo (IV) + platinumhoudende chemotherapie (4 cycli) voor operatie +12 cycli placebo na operatie

Ongeveer 800 patiënten worden behandeld tot aan progressie en zullen nadien in de follow up fase belanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen (tenzij er toxiciteit, intrekken van toestemming of andere redenen op te stoppen optreden): - voor operatie: *behandelgroep 1: patiënten krijgen via een infuus 1500 mg Durvalumab elke 3 weken, in totaal 4 kuren (+4 kuren chemotherapie). *behandelgroep 2: patiënten krijgen via een infuus Placebo elke 3 weken, in totaal 4 kuren (+4 kuren chemotherapie). - na operatie: *behandelgroep 1: patiënten krijgen via een infuus 1500 mg Durvalumab elke 4 weken, in totaal 12 kuren. *behandelgroep 2: patiënten krijgen via een infuus Placebo elke 4 weken, in totaal 12 kuren.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende handelingen:

- Anamnese (bij screening, ook medische voorgeschiedenis)
- Lichamelijk onderzoek
- ECOG performance status
- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsritme)
- Lichaamsgewicht meting
- hersen MRI/CT scan met IV contrast (alleen bij screening)
- ECG
- bloed- en urine onderzoek
- vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, PGIS, PRO-CTCAE)
- zwangerschapstest wanneer van toepassing
- AE/SAE beoordeling
- medicatie toediening
- CT+PET scan bij screening voor stadiëringdoeleinden en als pre-operatieve assessment
- longfunctietesten en hart risico assessment
- Afname bipt (nieuw of <3 maanden oud)
- operatie

Durvalumab activeert het afweersysteem van het lichaam en kan hierdoor bijwerkingen veroorzaken. Bijwerkingen ontstaan tijdens het toedienen van het infuus of binnen uren/dagen daarna. De bijwerkingen die bekend zijn, zijn verkregen uit eerder onderzoek. Het kan zijn dat de patiënt last krijgt van 1 of alle van de hieronder genoemde bijwerkingen: koorts, vermoeidheid, uitslag of netelroos, verandering van bloeddruk, afname van het aantal bloedplaatjes, ontsteking van de longen, ontsteking van het zenuwstelsel, ontsteking van de alveoleklier, ontsteking van de lever, ontsteking van de darmen, verandering in de klieren die de hormonen in het lichaam regelen.

De chemotherapie kan ook bijwerkingen veroorzaken.

De bijwerkingen kunnen variëren van mild tot ernstig of in enkele gevallen zelfs levensbedreigend zijn. In het onderzoek zijn condities ingebouwd om de bijwerkingen die ernstig kunnen verlopen zo vroeg mogelijk te signaleren. Ook de studieprocedures kunnen klachten veroorzaken, zoals:

- pijn of bloedingstoring door bloedafname
- uitslag door stickers bij het ECG
- gezondheidsrisico's door straling van CT-scan/MRI
- pijn, littekenvorming, infectie, bloeding of pneumothorax bij afname van een bipt

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

- Histologisch of cytologisch gedocumenteerde niet-kleincellig longkanker (NSCLC) met operabele (stadium IIA tot select [ie, N2] stadium IIIB).
- Complete operatieve resectie van de primaire NSCLC moet haalbaar zijn
- Lymf knoop status moet onderzocht zijn met CT+PET. Als deze scan positief is in het mediastinum of als de scan negatief is maar T>3 cm, de tumor is centraal gelegen of klinisch N1 (cN1), dan wordt er aangeraden om de lymf knoop status te bewijzen met een biopt via endobronchiale echografie, mediastinoscopie of thoracoscopie.
- MRI of CT van de hersenen moet gedaan worden op het moment van

stadiëring.

- Minstens 1 lesie, die kwalificeert as een RECIST 1.1 target lesie bij de basislijn.
- PD-L1 status moet verkregen zijn voor randomizatie
- Nieuw verkregen weefsel (voorkeur) of gearchiveerd weefsel (<3 maanden oud).
- Gedocumenteerde EGFR en ALK status (bij voorkeur lokaal bepaald)
- Patiënten met N2 ziekte of patiënten met R1/2, zoals bepaald na de operatie kunnen adjuvante radiotherapie krijgen (en moeten deze voltooiën) voordat de adjuvante durvalumab/placebo toegediend wordt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun - of ontstekingsziekten + oncontroleerbare bijkomende ziekte
- Geschiedenis van andere primaire maligniteit, met uitzonderingen (zie protocol p. 63)
- Geschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie
- Actieve infectie inclusief tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of HIV.
- Inoperabele niet-kleincellig longkanker, als bepaald door multidisciplinaire evaluatie, waar een thorax chirurg bij betrokken moet zijn die longkanker chirurgie als voornaamste onderdeel van zijn werk heeft
- Stadium IIIB N3 en stadium IIIC, IVA en IVB niet-kleincellig longkanker
- Patiënten die pre-operatieve radiotherapie moeten krijgen als deel van hun zorg plan
- Alle bijkomende chemotherapie, IP, biologische of hormonale therapie voor het behandelen van kanker (met uitzonderingen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-09-2020
Aantal proefpersonen: 275
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Alimta
Generieke naam: Pemetrexed
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carboplatine
Generieke naam: Carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cisplatine
Generieke naam: Cisplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Taxol
Generieke naam: Paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-509576-42-00
EudraCT	EUCTR2018-002997-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03800134
CCMO	NL72968.056.20