

Toevoeging van een of twee doelgerichte geneesmiddelen aan chemotherapie gegeven rond de operatie bij maagkanker (INNOVATION-studie)

Gepubliceerd: 01-04-2015 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Verhoging van het percentage patiënten met een goede pathologische respons (< 10% vitale tumorcellen) op neo-adjuvante therapie door toevoeging van zowel trastuzumab als pertuzumab aan perioperatieve chemotherapie voor resectabele HER2-positieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53087

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INNOVATION

Aandoening

- Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

maag kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC,Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HER2 positief, maagkanker, pertuzumab, trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het percentage patiënten met een goede pathologische respons (< 10% vitale tumorcellen).

Secundaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het percentage patiënten met een goede pathologische respons (< 10% vitale tumorcellen).

Secundaire eindpunten zijn:

- * R0-resectiepercentage
- * Pathologisch complete respons
- * Falen (locoregionaal)
- * Falen (op afstand)
- * Progressievrije overleving
- * Recidievrije overleving
- * Totale overleving

- * Beoordeling van bijwerkingen volgens CTCAE versie 4.0

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met een geschat aantal van bijna 1 miljoen in 2012 is maagkanker momenteel de 5de meest voorkomende aandoening en de derde grootste oorzaak van

kanker-gerelateerde sterfte wereldwijd. Ongeveer 25 % van de patiënten met maagkanker heeft een resectabele ziekte bij presentatie. Zelfs voor patiënten met gelokaliseerde maagkanker- of kanker van de gastro-oesofageale-overgang(GEJ) van het type adenocarcinoom, is de prognose niet goed in westerse landen met een 5-jaars-overleving van ongeveer 35% na standaard peri-operatieve chemotherapie gevolgd door curatieve chirurgie. Tussen de 10-20% van de patiënten in klinische studies voor maagkanker of kanker van de GEJ zijn HER2-positief. Sommige epidemiologische studies hebben een lager aantal HER2-positieve kanker. Bij uitgebreide maag- of GEJkanker heeft de toevoeging van trastuzumab aan standaard chemotherapie geleid tot een significante verbetering van progressie-vrije-overleving, overall overleving en respons op de behandeling. Bij HER2-positieve borstkanker heeft de toevoeging van trastuzumab aan standaard neo-adjuvante chemotherapie de pathologische complete respons en overall overleving significant verbeterd. Verdere significante verbetering van de histopathologische complete respons na neo-adjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker is recentelijk gezien bij toevoeging van pertuzumab aan trastuzumab en chemotherapie (pathologische complete respons 29% versus 45%). Bij gevorderde borstkanker, de toevoeging van pertuzumab aan trastuzumab in combinatie met docetaxel verhoogt de progressie-vrije overleving van 12.4 maanden naar 18.5 maanden. Voor (neo)adjuvante behandeling in combinatie met chirurgie bij maag- en GEJ-kanker zijn geen klinische studie-data beschikbaar en geen gerandomiseerde studie beschikbaar. Door de significante verbetering door trastuzumab en pertuzumab aan neoadjuvante behandeling bij borstkanker toe te voegen, werd deze studie ontwikkeld om de toegevoegde waarde te testen van HER2-gerichte medicatie toegevoegd aan de neoadjuvante behandeling.

Doel van het onderzoek

Verhoging van het percentage patiënten met een goede pathologische respons (< 10% vitale tumorcellen) op neo-adjuvante therapie door toevoeging van zowel trastuzumab als pertuzumab aan perioperatieve chemotherapie voor resectabele HER2-positieve maagkanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde fase II-studie met een randomisatie in de verhouding 1:2:2 (controlegroep : experimentele groep 1 : experimentele groep 2). Patiënten die potentieel in aanmerking komen, worden centraal gescreend op de HER2-status. Na bevestiging van HER2-positiviteit worden de in aanmerking komende patiënten centraal gerandomiseerd via het EORTC-randomisatiesysteem. Er wordt een minimalisatietechniek gebruikt voor willekeurige toewijzing van behandelingen aan de drie behandelingsgroepen. Stratificatie vindt plaats op histologisch subtype (intestinaal versus niet-intestinaal); Korea versus

Europa; GEJ (gastro-oesofageale junctie) versus maag (niet-GEJ) en HER2 IHC3+ versus IHC2+/FISH+ en chemotherapie regimen.

Met randomisatie in de verhouding 1:2:2 zijn in totaal 190 patiënten benodigd voor de primaire analyse (38 patiënten in de controlegroep en 76 patiënten in elke experimentele groep).

Bij een veiligheidsmarge van 10% in elke groep moeten er in totaal (maximaal) 215 patiënten worden gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Controlegroep: -- FLOT : gegeven in 4 kuren van 2 weken (totaal 8 weken) op dag 1, 15, 29 en 43 pre- en postoperatief. - CapOx wordt gegeven gedurende 3 kuren van 3 weken (= totaal 9 weken) op dag 1, 22 en 43 pre- en postoperatief. - mFOLFOX6 wordt gegeven in 4 kuren van 2 weken (= totaal 8 weken) op dag 1, 15, 29 en 43 pre- en postoperatief

Experimentele groep 1: chemotherapie zoals in de controlegroep, plus trastuzumab (startdosis 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg elke 3 weken) op de eerste dag van elke chemotherapiecycclus, gedurende 3 kuren van 3 weken voor en na de chirurgie.

Experimentele groep 2: chemotherapie plus trastuzumab zoals in experimentele groep 1, plus pertuzumab (840 mg elke 3 weken) op de eerste dag van elke chemotherapie- en trastuzumab-cycclus, voortgezet na afloop van de chemotherapie (combinatie trastuzumab / pertuzumab en pertuzumab alleen).

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek is een afwijking van de standaardbehandeling. Op dit moment wordt nog geen rekening gehouden met de HER2 status in de adjuvante setting. Binnen deze studie kan de toevoeging van trastuzumab voordeel hebben (zoals bekend uit behandeling in adjuvante setting bij her2-positieve mammacarcinoom) en de toevoeging van pertuzumab kan voordeel opleveren (zoals bekend uit toevoeging pertuzumab in de palliatieve setting).

Contactpersonen

Publiek

DUCG (Dutch Upper GI Group)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

DUCG (Dutch Upper GI Group)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Alle patienten, (HER2 negatief en positief), moeten worden geregistreerd in de studie zodra informed consent is gegeven.
- histologisch bewezen maagkanker of kanker van de slokdarm-maag-overgang
- afwezigheid van metastasen (bepaald met CT scan)
- patienten moeten fit zijn voor chirurgie
- boven 18 jaar
- WHO score 0-1, randomisatie:
- HER2 overexpressie (bevestigd door centraal lab)
- geschikt voor operatie
- tumor stadium 1B-3
- LVEF boven 55%
- witte bloedcellen $>3 \times 10^9/L$
- absolute neutrofielen $>1.5 \times 1.5 \times 10^9/L$
- bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
- hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$
- eGFR $>50 \text{ ml/min}$ (bij oxaliplatin) / eGFR $> 60 \text{ ml/min}$ (bij CISPLATIN)
- totaal bilirubine binnen normaalwaarden
- ASAT en ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- geen voorafgaande chemotherapie of therapie met antilichamen
- geen significante hartziekten;
- symptoomatische CHF
- ongecontroleerde arrhythmieën
- hartinfarct binnen 6 maanden voor randomisatie
- hartklepziekte
- geen metastasen in centraal zenuwstelsel
- geen bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksmiddelen
- geen patiënten met interstitiele longaandoeningen
- geen neuropathie >graad 1
- geen DPD deficiëntie
- geen hooggedoseerde corticosteroiden
- geen voorgaande kanker in de afgelopen 5 jaar
- geen zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-07-2020
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	5-fluorouracil
Generieke naam:	5-FU
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cisplatin
Generieke naam:	cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	perjeta
Generieke naam:	pertuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2024
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
EudraCT	EUCTR2014-000722-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02205047
CCMO	NL51319.031.15