

Een fase 3, dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met neoadjuvante chemotherapie plus nivolumab versus neoadjuvante chemotherapie plus placebo, gevolgd door een chirurgische resectie en adjuvante behandeling met nivolumab of placebo bij proefpersonen met opereerbaar stadium II-IIIB niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 17-09-2019 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502658-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling • De voorvalvrije overleving (EFS) vergelijken middels geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55271

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-77T

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvante behandeling, Neoadjuvante chemotherapie, Nivolumab, Operatieve verwijdering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

EFS wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de volgende voorvallen:

progressie van de ziekte die operatie uitsluit, progressie of terugkeer na de

operatie of overlijden ongeacht de oorzaak. Progressie/terugkeer wordt

beoordeeld door BICR volgens RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

- OS wordt gedefinieerd als de tijd van de randomisatiedatum tot de datum van overlijden ongeacht de oorzaak. OS wordt vastgesteld op de laatste datum waarop bekend was dat een proefpersoon in leven was.

- pCR wordt gedefinieerd als het aantal gerandomiseerde deelnemers met afwezigheid van levensvatbare resttumor in de longen en lymfeklieren zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BIPR),

gedeeld door het aantal gerandomiseerde deelnemers voor elke behandelgroep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 80% van de longkankergevallen betreft NSCLC, waarbij de ziekte zich bij de meeste patiënten in een laat stadium openbaart. Van deze patiënten met NSCLC heeft 20% de ziekte in stadium I of II, 30% in stadium III en 50% in stadium IV. Patiënten in de pathologische NSCLC stadium I hebben een 5-jarig overlevingspercentage van ongeveer 70%. NSCLC-patiënten in stadium II tot III hebben een 5-jarig overlevingspercentage van ongeveer 25-50%. NSCLC in vroeg stadium (II-IIIB) staat voor een populatie met grote on vervulde behoefte met een slecht 5-jarig overlevingspercentage. Chirurgische resectie blijft de belangrijkste behandeling voor patiënten met de ziekte in stadium I en II en reseceerbaar stadium IIIB. Ondanks mogelijke curatieve operatie heeft ongeveer 50% van de patiënten in stadium IIA-IIIB een recidief en zal uiteindelijk overlijden aan de ziekte. Het doel van dit onderzoek is het overlevingspercentage van deze patiënten te vergroten door de micrometastatische ziekte uit te roeien en het risico op recidief te verkleinen met adjuvante of neoadjuvante chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502658-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

- De voorvalvrije overleving (EFS) vergelijken middels geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) voor deelnemers in groep A ten opzichte van groep B

Secundaire doelstellingen

- Vergelijken van de totale overleving (OS) bij deelnemers in groep A ten opzichte van groep B
- Beoordelen van het pathologische complete responspercentage (pCR) middels geblindeerde onafhankelijke pathologische beoordeling (BIPR) voor deelnemers in groep A ten opzichte van groep B

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek in meerdere centra voor deelnemers met NSCLC in een vroeg stadium (stadium IIA [≥ 4 cm] tot IIIB [alleen T3N2]), waarbij groep A wordt vergeleken met de controlegroep (groep

B). Met dit onderzoek wordt onderzocht of peri-adjuvante (neoadjuvant, vervolgens adjuvant) immunotherapie de voorvalvrije overleving kan verlengen voor deelnemers met NSCLC in een vroeg stadium (stadium IIA [≥ 4 cm] tot IIIB [alleen T3N2]).

Deelnemers worden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende 2 behandelgroepen:

- Groep A: nivolumab 360 mg Q3W + standaard behandeling (SOC) platinum-bevattende combinatiechemotherapie Q3W x 4 cycli als neoadjuvante behandeling gevolgd door operatie; vervolgens nivolumab 480 mg Q4W adjuvante behandeling na operatie gedurende maximaal 13 cycli (ongeveer 1 jaar) na de operatie.
- Groep B: placebo Q3W + SOC platinum-bevattende combinatiechemotherapie Q3W x 4 cycli als neoadjuvante behandeling gevolgd door operatie; vervolgens placebo Q4W na operatie gedurende maximaal 13 cycli (ongeveer 1 jaar) na de operatie.

De keuze voor platinum-bevattende combinatiekuren is afhankelijk van de NSCLC-histologie:

- Plaveiselcelhistologie: carboplatine (AUC 5 of AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m² of 200 mg/m²)
- Niet-plaveiselcelhistologie:
 - carboplatine (AUC 5 of AUC 6) + pemetrexed 500 mg/m²
 - cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m²

Na afronding van de behandeling met door het protocol gespecificeerde adjuvante onderzoeksbehandeling, ondergaan de deelnemers vervolgonderzoeken (FU1 en FU2) en ziektebewaking (jaar 2 tot jaar 5).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende 2 behandelgroepen: • Groep A: nivolumab 360 mg Q3W + SOC platinum-bevattende combinatiechemotherapie Q3W x 4 cycli als neoadjuvante behandeling gevolgd door operatie; vervolgens nivolumab 480 mg Q4W adjuvante behandeling na operatie gedurende maximaal 13 cycli (ongeveer 1 jaar) na de operatie. • Groep B: placebo Q3W + SOC platinum-bevattende combinatiechemotherapie Q3W x 4 cycli als neoadjuvante behandeling gevolgd door operatie; vervolgens placebo Q4W na operatie gedurende maximaal 13 cycli (ongeveer 1 jaar) na de operatie. De keuze voor platinum-bevattende combinatiekuren is afhankelijk van de NSCLC-histologie: • Plaveiselcelhistologie: carboplatine (AUC 5 of AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m² of 200 mg/m²) • Niet-plaveiselcelhistologie: - carboplatine (AUC 5 of AUC 6) + pemetrexed 500 mg/m² - cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² Alle onderzoeksmiddelen worden verstrekt door de opdrachtgever van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen, waar de volgende procedures worden verricht: lichamelijk onderzoek, meting van de vitale functies, bloedonderzoeken voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op ongewenste voorvallen & ernstige bijwerkingen. Patiënten zullen worden verzocht om vragenlijsten in te vullen (NSCLC-SAQ, PGIS, PROMIS PF 8c, FACT-L, & EQ-5Q-3L) over hun levenskwaliteit. Bij bepaalde bezoeken zal er ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (PK, biomarker & immunogeniciteit). Indien er geen gearriveerd tumorweefsel (10 weefsel coupes) beschikbaar is of indien het monster te lang geleden (≥ 3 maanden) werd genomen, zal er eerst een vers tumor biopt moeten worden afgenomen. Na voltooiing van neo-adjuvante therapie zullen patiënten worden geopereerd. Verder wordt er een tumor biopsie gedaan bij progressie van de ziekte, indien klinisch mogelijk. Patiënten ondergaan bij het onderzoek een radiografische evaluatie van hun tumoren via CT en binnen 1 week na het starten van de adjuvante behandeling. Er wordt een PET-CT scan gedaan voor start van de studie en 14 dagen voor de operatie. Beeldvormend onderzoek bij de patiënten zal doorgaans iedere 12 weken worden gedaan gedurende 2 jaar, daarna iedere 6 maanden tot maximaal 5 jaar of tot terugkeer van de ziekte of ziekteprogressie (bevestigd door een Geblindeerde Onafhankelijke Centrale Beoordeling). MRI van de hersenen wordt gedaan voor start van de studie en daarna alleen bij klinisch indicatie. De bezoekfrequentie en het aantal procedures dat tijdens deze studie wordt uitgevoerd, worden doorgaans beschouwd als een aanvulling op de zorgstandaard. De procedures worden uitgevoerd door getraind medisch personeel en er zal alles aan worden gedaan om de risico's of ongemakken voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Een behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. Om een voortdurend gunstige risico/batenanalyse te verzekeren voor patiënten die deelnemen aan de studie, zal er een Independent Data Monitoring Committee (DMC) worden opgericht om toezicht te houden op effectiviteit- en veiligheidsoverwegingen. Daarnaast zal de DMC de sponsor adviseren over acties die de commissie noodzakelijk acht voor de voortdurende bescherming van patiënten die deelnemen aan het onderzoek.

BMS bewaakt de veiligheid op rigoureuze wijze om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen door de veiligheidsgegevens regelmatig en systematisch door te nemen; de gemelde veiligheidsvoorvallen worden nauwlettend opgevolgd; centra en onderzoekers krijgen een intensieve training wat betreft de implementatie van de behandelingsstrategie met betrekking tot toxiciteit van nivolumab. Nieuwe op het immuunsysteem gerichte therapieën (immunotherapieën) zoals nivolumab kunnen mogelijk klinisch voordeel en verbetering van de uitkomst bieden voor patiënten met deze ziekte. Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's. De met het onderzoeksmiddel en procedure samenhangende risico's worden uitgebreid beschreven in de proefpersoneninformatie om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte 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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar
- Vermoede of histologisch bevestigde, receseerbare NSCLC stadium IIA (≥ 4 cm) tot IIIB (T3N2) met ziekte die wordt gezien als reseceerbaar. Stadiëring moet gebeuren op basis van de 8e editie van het AJCC/UICC-stadiëringssysteem.
- Geen hersenmetastase
- Deelnemers moeten in aanmerking komen voor volledige resectie en moeten akkoord gaan met een standaardoperatie voor volledige resectie van NSCLC na neoadjuvante therapie

- Niet eerder behandeld (geen eerdere systemische antikankerbehandeling)
- Performance status ≤ 1 van Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- De mogelijkheid voor afstaan van tumorweefsel voor biomarkeronderzoek
- Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet-plaveiselcelhistologie NSCLC met bekende ALK- en EGFR-mutatie
- Perifere neuropathie graad ≥ 2
- Deelnemers met een actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte
- Deelnemers met een aandoening die binnen 14 dagen na randomisatie systemisch moet worden behandeld met corticosteroïden (dagelijks > 10 mg equivalent aan prednison) of andere immunosuppressiva
- Deelnemers met interstitiële longziekte of actieve, niet-besmettelijke pneumonitis
- Eerdere maligniteiten worden uitgesloten, tenzij in de laatste 2 jaar voorafgaand aan de eerste behandeling volledige remissie werd bereikt en er geen extra therapie nodig is of wordt verwacht tijdens het onderzoek
- Positief voor actieve HBV en HCV bij keuring
- Bekende geschiedenis van positieve hiv- of aidstest bij keuring
- Eerdere antikankerbehandelingen, waaronder cytotoxische therapie, immuno-oncologische therapie, doelgerichte therapie of radiotherapie
- Geschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor middelen die platinum bevatten (indien geschikt bevonden voor chemotherapie) of componenten van het onderzoeksmiddel

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 17-01-2020
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Abiplatin
Generieke naam: Cisplatin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Alimta
Generieke naam: Pemetrexed
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Opdivo
Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Paraplatin
Generieke naam: Carboplatin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Taxol
Generieke naam: Paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2019
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

CTIS

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

CTIS2022-502658-15-00

EUCTR2019-000262-38-NL

NL69737.042.19

U1111-1226-5321