

De (kosten)effectiviteit van neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine chemoradiotherapie en adjuvant gemcitabine voor patiënten met (borderline) resectabele pancreaskanker.

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516260-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. We willen onderzoeken of een voorbehandeling met een combinatie chemotherapie (FOLFIRINOX) voorafgaande aan de operatie leidt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Exocriene pancreasaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55463

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREOPANC-2

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

(mogelijk) resectabele alvleesklierkanker, alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw, KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alvleesklierkanker, FOLFIRINOX, kwaliteit van leven, neo-adjuvante behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is overleving.

Secundaire uitkomstmaten

- Chemotherapie ratio, gedefinieerd als het percentage van in aanmerking komende gerandomiseerde patiënten die ten minste één chemotherapiecycclus hebben ontvangen.
- Voltooing van chemotherapie, gedefinieerd als het percentage van in aanmerking komende gerandomiseerde patiënten die alle cycli van geplande chemotherapie hebben voltooid.
- Staging-laparoscopie ratio, gedefinieerd als het percentage van in aanmerking komende gerandomiseerde patiënten die een staging-laparoscopie ondergingen, ongeacht of een laparotomie of resectie was uitgevoerd.
- Laparoscopie uitkomst, gedefinieerd als het percentage patiënten dat een stagerende laparoscopie onderging en die tijdens deze procedure werd gediagnosticeerd met gemetastaseerde ziekte.
- Resectiepercentage, gedefinieerd als het percentage van in aanmerking komende gerandomiseerde patiënten die een resectie met curatieve intenties ondergingen.
- R0 resectieratio, gedefinieerd als het percentage van in aanmerking komende

gerandomiseerde patiënten die een microscopisch complete (R0) resectie hebben ondergaan. De resectie wordt als R0 beschouwd als de geïnkte marge meer dan 1 mm verwijderd is van tumorcellen.

- Progressievrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder progressieve of terugkerende alvleesklierkanker vanaf de datum van randomisatie. Dood uit welke oorzaak dan ook wordt als een gebeurtenis voor dit eindpunt beschouwd.
- Tijd tot locoregionaal falen, gedefinieerd als de tijdsperiode zonder locoregionaal recidief na randomisatie. Een locoregionaal falen is elke persisterende of terugkerende alvleesklierkanker op de oorspronkelijke tumor locatie, of de N1 lymfekliergebieden.
- Tijd tot metastasen op afstand, gedefinieerd als de tijdsperiode zonder metastasen op afstand na randomisatie.
- Ziektevrije overleving, gedefinieerd als de tijdsperiode zonder aanwijzingen voor locale of uitgezaaide ziekte na randomisatie.
- Tijd tot locoregionaal recidief, gedefinieerd als de tijdsperiode zonder aanwijzingen voor locoregionale ziekte na randomisatie.
- Postoperatieve complicaties, gedefinieerd volgens de Clavien-Dindo-classificatie en definities van post-pancreatische chirurgiecomplicaties (pancreasfistels, vertraagde maaglediging en bloeding) door de International Study Group on Pancreatic Surgery.
- Toxiciteit, gastro-intestinaal en hematologisch, volgens CTCAE-versie 4.0.3, tot 90 dagen na de laatste dosis chemotherapie.
- Quality of life years (QALY's) van randomisatie tot de laatste follow-up.
- Indirecte en directe medische en niet-medische kosten.

- Incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). Wordt berekend als de verhouding tussen het verschil in QALY's en het verschil in totale kosten per patiënt.
- Voorspellende waarde van biomarkers in serum en geresecteerde tumoren.
- Klinisch responspercentage gedefinieerd volgens de RECIST-criteria (versie 1.1) waarbij pre-randomisatie en hernieuwde beeldvorming na preoperatieve chemoradiotherapie en na 4 en 8 cycli FOLFIRINOX worden vergeleken.
- Serum CA 19-9 en CEA-respons, gedefinieerd als de verandering in CA 19-9 en CEA na preoperatieve chemoradiotherapie en na 4 en 8 cycli FOLFIRINOX vergeleken met de uitgangswaarde.
- pathologische respons, drielaags histologische tumorregressiesortering (HTRG) schema voorgesteld door het College of American Pathologists; HTRG 0, geen levensvatbare tumor; HTRG 1, <5% levensvatbare tumorcellen; HTRG 2, ≥5% levensvatbare tumorcellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De jaarlijkse incidentie van alvleesklierkanker in Nederland is ongeveer 3500 patiënten. In 2030 wordt verwacht dat alvleesklierkanker de tweede voornaamste oorzaak van kankersterfte is. De 1-jarige overleving (OS) voor pancreaskanker in Nederland is 20%. Het 5-jarige OS is slechts 3%.

Een operatie is nu nog de standaardbehandeling voor patiënten met operatief verwijderbare alvleesklierkanker. Toch krijgen veel patiënten na de operatie alsnog uitzaaiingen. Dit gebeurt bij 1 op de 3 patiënten binnen 6 maanden na de operatie. Uit resultaten van een onlangs afgerond onderzoek (de PREOPANC-1 studie) is echter gebleken dat patiënten die voor de operatie werden behandeld met chemotherapie en bestraling (chemoradiotherapie) gemiddeld langer leven dan patiënten die direct geopereerd worden. Met de behandeling van preoperatieve

chemoradiotherapie, operatie en daarna aanvullende chemotherapie leefden patiënten gemiddeld nog 17 maanden, vergeleken met 13 maanden voor de patiënten die direct werden geopereerd.

We weten dat patiënten met uitgezaaide alvleesklierkanker (patiënten die dus niet in aanmerking komen voor een operatie), gemiddeld 6 maanden langer leven dankzij een combinatie chemotherapie welke bestaat uit 3 middelen: fluorouracil, irinotecan en oxaliplatin (afgekort FOLFIRINOX). Ook de kwaliteit van leven van patiënten verbetert na behandeling met FOLFIRINOX. De verwachting van dit onderzoek is dat dit ook geldt voor patiënten zonder zichtbare uitzaaiingen. Een voorbehandeling met FOLFIRINOX is er namelijk op gericht om uitzaaiingen te voorkomen, waarbij de verwachting is dat dit zal leiden tot een langere overleving en betere kwaliteit van leven. Omdat patiënten alle kuren FOLFIRINOX voor de operatie krijgen, is de kans groter dat ze de volledige chemotherapie behandeling krijgen. Na de operatie zijn ze hier soms te zwak voor. Bij sommige patiënten is de kanker zo agressief dat hij doorgroeit ondanks de voorbehandeling met FOLFIRINOX. Dit komt doordat eerst nog onzichtbare uitzaaiingen na enige tijd alsnog aan het licht kunnen komen. Deze patiënten krijgen geen operatie omdat een operatie zwaar is en bij uitzaaiingen geen voordeel heeft.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516260-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

We willen onderzoeken of een voorbehandeling met een combinatie chemotherapie (FOLFIRINOX) voorafgaande aan de operatie leidt tot een langere overleving en betere kwaliteit van leven dan een combinatie van chemotherapie en bestraling (chemoradiotherapie) voorafgaand aan de operatie, gevolgd door chemotherapie (gemcitabine) na de operatie. Wij verwachten met FOLFIRINOX de overlevingskansen te verhogen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Dit is echter niet bewezen, en daarom doen we dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

De PREOPANC-2 studie is een landelijk multi-center fase 3 onderzoek. Wij zullen 368 patiënten in 3 jaar includeren binnen de 18 deelnemende ziekenhuizen. De helft van de proefpersonen krijgt de huidige best bewezen behandeling; 10 weken preoperatieve gemcitabine chemoradiotherapie gevolgd door een operatie met 16 weken adjuvante gemcitabine chemotherapie. De andere helft van de proefpersonen krijgt eerst 16 weken chemotherapie met FOLFIRINOX, gevolgd door een operatie. Na de behandeling vervolgen we alle patiënten binnen de reguliere zorg gedurende 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

8 cycli van neoadjuvante FOLFIRINOX chemotherapie gevolgd door een operatie.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten (standaard zorg)

Patiënten zullen een triphasische CT-scan van de borst en buik ondergaan om uitgezaaide ziekte uit te sluiten en de resectabiliteit te bepalen.

Endoscopische ultrasonografie met fijne naald-aspiratie (EUS / FNA) wordt uitgevoerd om een **pathologische diagnose te verkrijgen.

Na de behandeling gaan de patiënten 5 jaar in de routine follow-up. Deze follow-up omvat regelmatige poliklinische bezoeken, CT-scans wanneer aangegeven en bloedinzameling. Alle patiënten worden gevraagd om vragenlijsten te voltooien tijdens de follow-up. Voor het geven van chemotherapie is het belangrijk dat er geen galstuwings is voor er gestart kan worden met de behandeling. Als dat het geval is, dan zal er door middel van een endoscopie een stent in de galwegen moeten worden geplaatst om de gal af te laten lopen.

Patiënten in de interventiearm

De behandeling begint met 4 cycli chemotherapie met FOLFIRINOX. Als een CT-scan na 4 cycli geen ziekteprogressie laat zien, ontvangt de patiënt nog eens 4 cycli van chemotherapie. Als een CT-scan na de chemotherapie resectabele ziekte laat zien dan ondergaat de patiënt een curatieve-intentie-operatie. Chirurgie begint met een stadiëring laparoscopie (d.w.z. in dezelfde operatie) om metastasen uit te sluiten. Een resectie wordt uitgevoerd in afwezigheid van metastasen of lokaal gevorderde (d.w.z. onopereerbare) ziekte. In de interventiearm wordt er geen adjuvante chemotherapie gegeven. Patiënten met metastasen of lokaal gevorderde ziekte bij herstel of operatie zullen doorgaan met palliatieve behandeling of krijgen de beste ondersteunende zorg; Deze patiënten krijgen dus geen resectie. Patiënten die chemotherapie stoppen wegens toxiciteit, gaan verder naar de operatie zonder alle geplande cycli van chemotherapie te voltooien.

Toxiciteit van het FOLFIRINOX-regime is goed beschreven, omdat het de standaard van zorg is bij metastaserende ziekte en lokaal gevorderde alvleesklierkanker.

Ernstige toxiciteit komt vaker voor bij FOLFIRINOX dan bij gemcitabine. In twee grote studies werd echter geen dood toegeschreven aan FOLFIRINOX.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40 230

Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40 230
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch of cytologisch bewezen alveeskliekkanker
- (mogelijk) resectabele tumor zonder metastasen
- WHO status 0 of 1
- In staat om een operatie, chemoradiotherapie en chemotherapie te ondergaan
- Leucocyten (WBC) $\geq 3.0 \times 10^9/l$ (moet binnen 4 weken voor randomisatie bepaald zijn)
- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ (moet binnen 4 weken voor randomisatie bepaald zijn)
- Hemoglobine $\geq 6 \text{ mmol/l}$ (moet binnen 4 weken voor randomisatie bepaald zijn)
- Nierfunctie: E-GFR $\geq 50 \text{ ml/min}$ (moet binnen 4 weken voor randomisatie bepaald zijn)
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere radiotherapie, chemotherapie of operatie voor alvleesklierkanker
- Voorafgaande radiotherapie of chemotherapie die chemoradiotherapie of FOLFIRINOX uitsluit.
- Eerdere maligniteit (met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, pancreas neuro-endocriene tumor (pNET) <2 cm en gastro-intestinale stromale tumor (GIST) <2 cm), tenzij er geen bewijs van ziekte is en meer dan 3 jaar vóór de diagnose van pancreaskanker is gediagnosticeerd, of met een levensverwachting van meer dan 5 jaar vanaf de datum van inclusie.
- Zwangerschap
- Ernstige gelijktijdige systemische stoornissen die de veiligheid van de patiënt of zijn / haar vermogen om de studie te voltooien in gevaar brengen, naar discretie van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-06-2018
Aantal proefpersonen:	368
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Fluorouracil
Generieke naam:	5-Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemzar
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan
Generieke naam:	Irinotecan HCL-trihydraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leucovorine calcium
Generieke naam:	Folinezuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatine
Generieke naam:	Oxaliplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28312

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-516260-29-00
EudraCT	EUCTR2017-002036-17-NL
CCMO	NL61961.078.17