

# CAIRO6

*Hoe verder na fase II?*

**Koen Rovers**

Arts-Onderzoeker

Trialcoordinator CAIRO6

**Gedreven  
door het  
leven.**



catharina  
ziekenhuis

# Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- Hoe nu verder?

# Inhoud presentatie

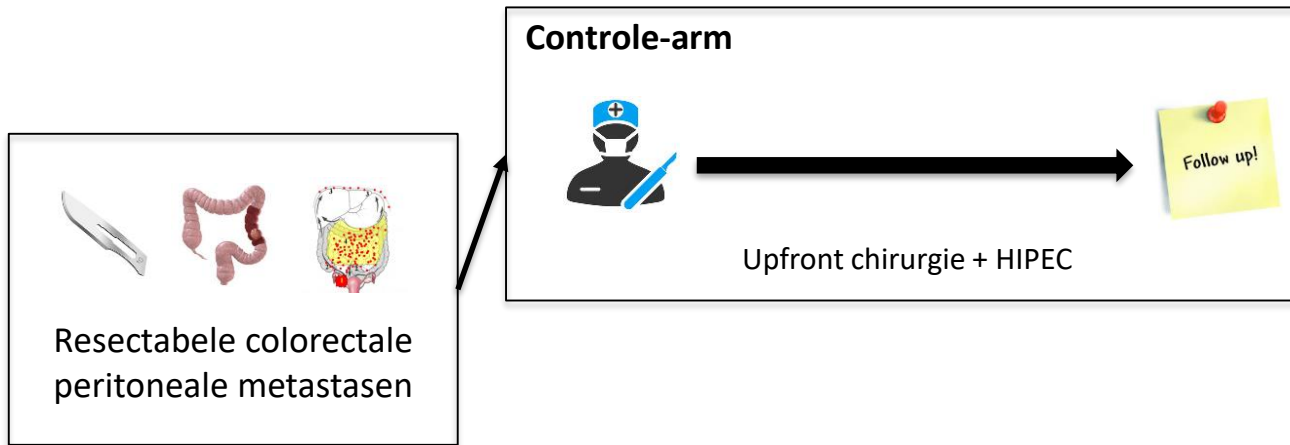
- **CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?**
- Resumé eerste jaar
- Hoe nu verder?

# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

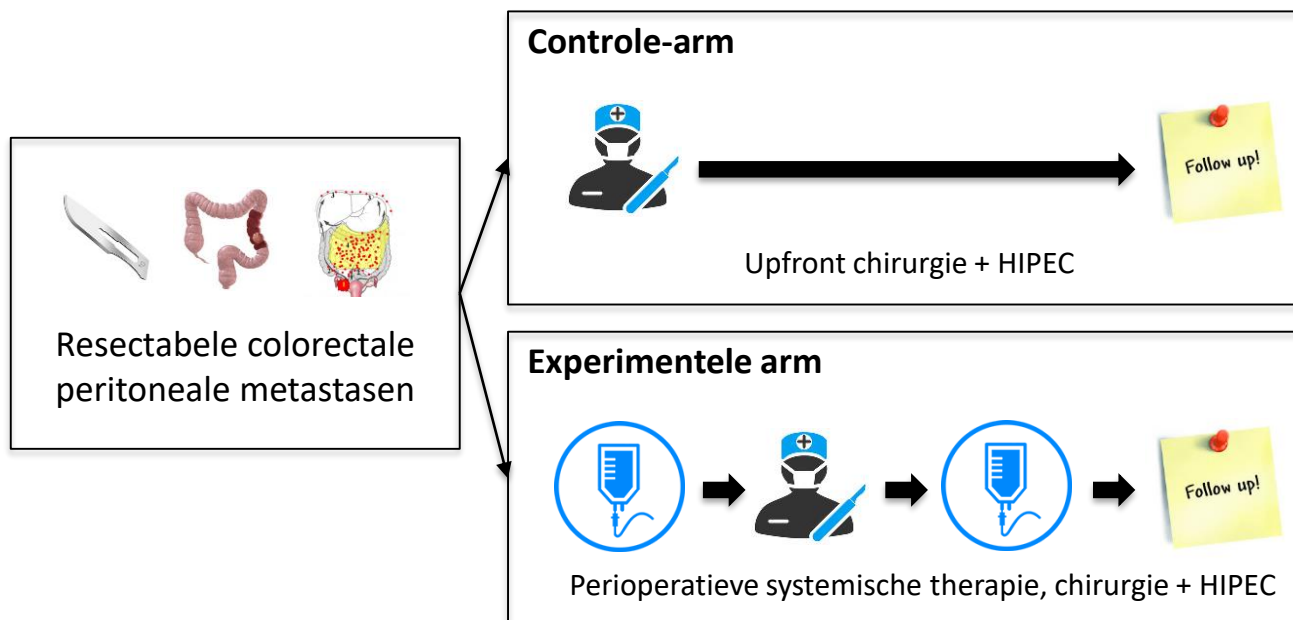


Resectabele colorectale  
peritoneale metastasen

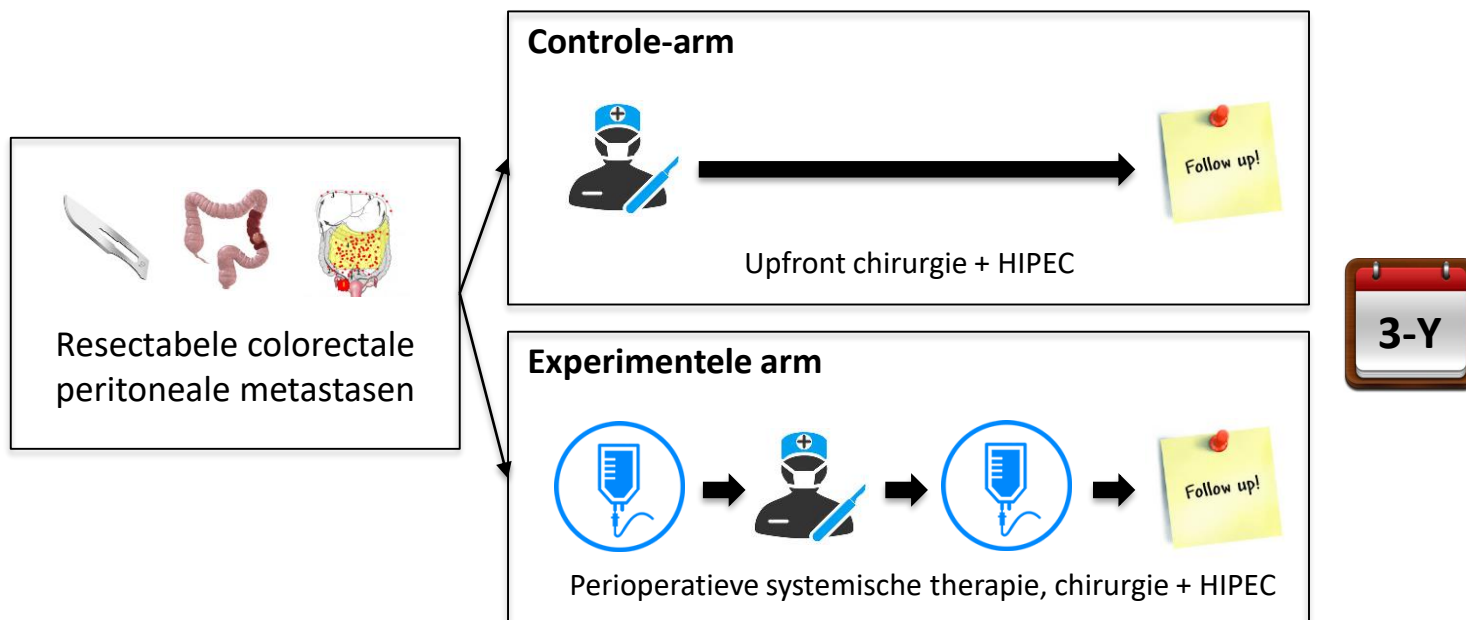
# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



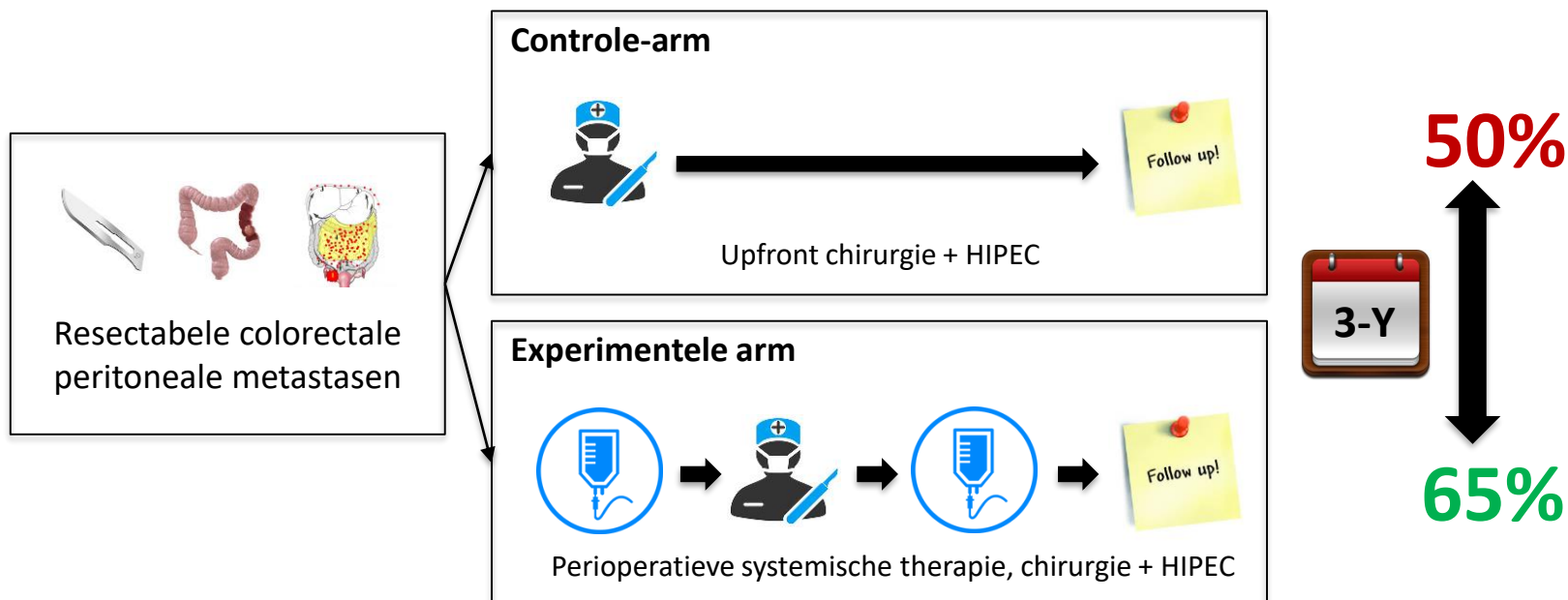
# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

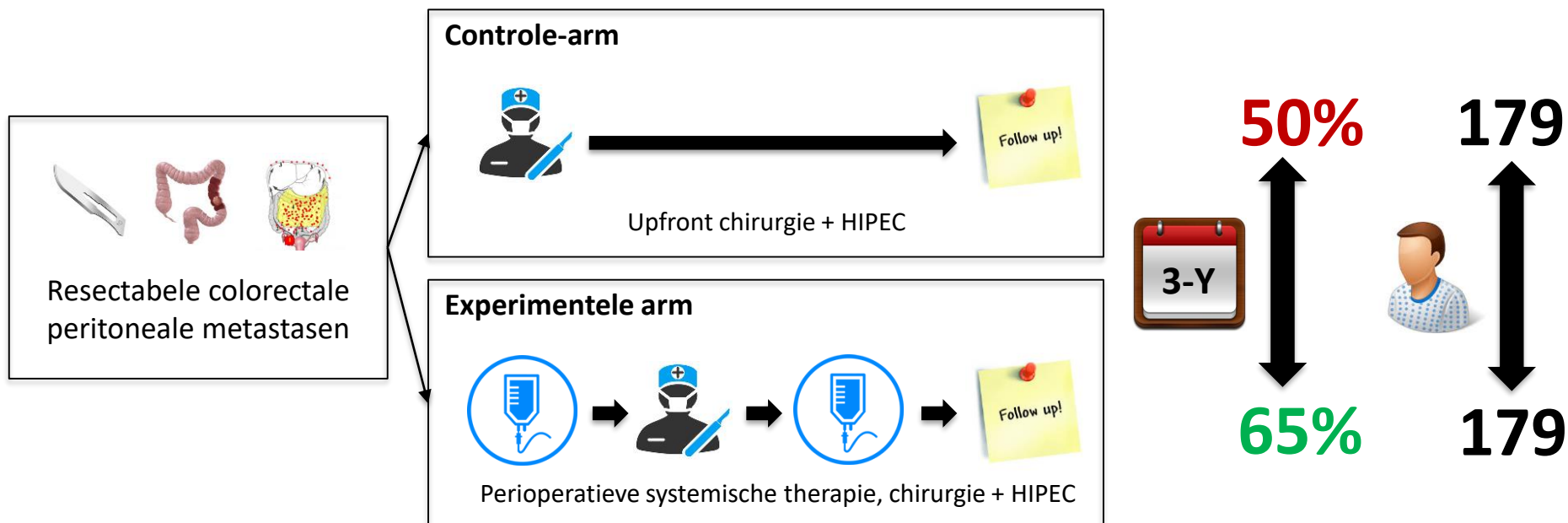


# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



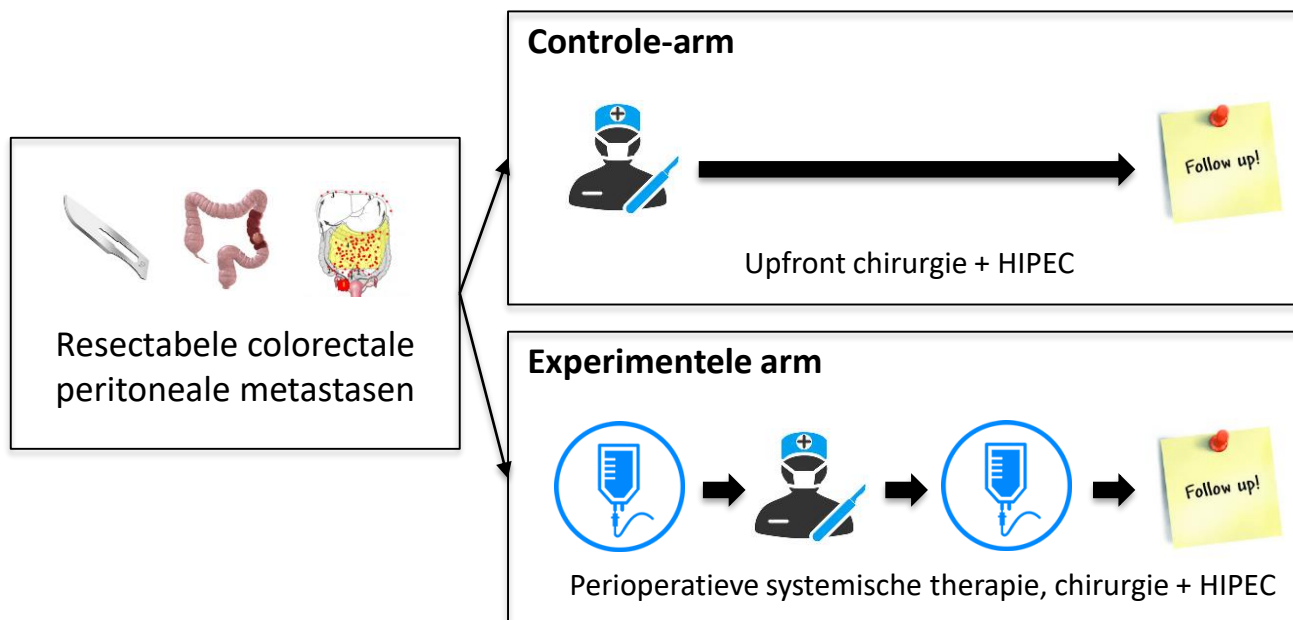


# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

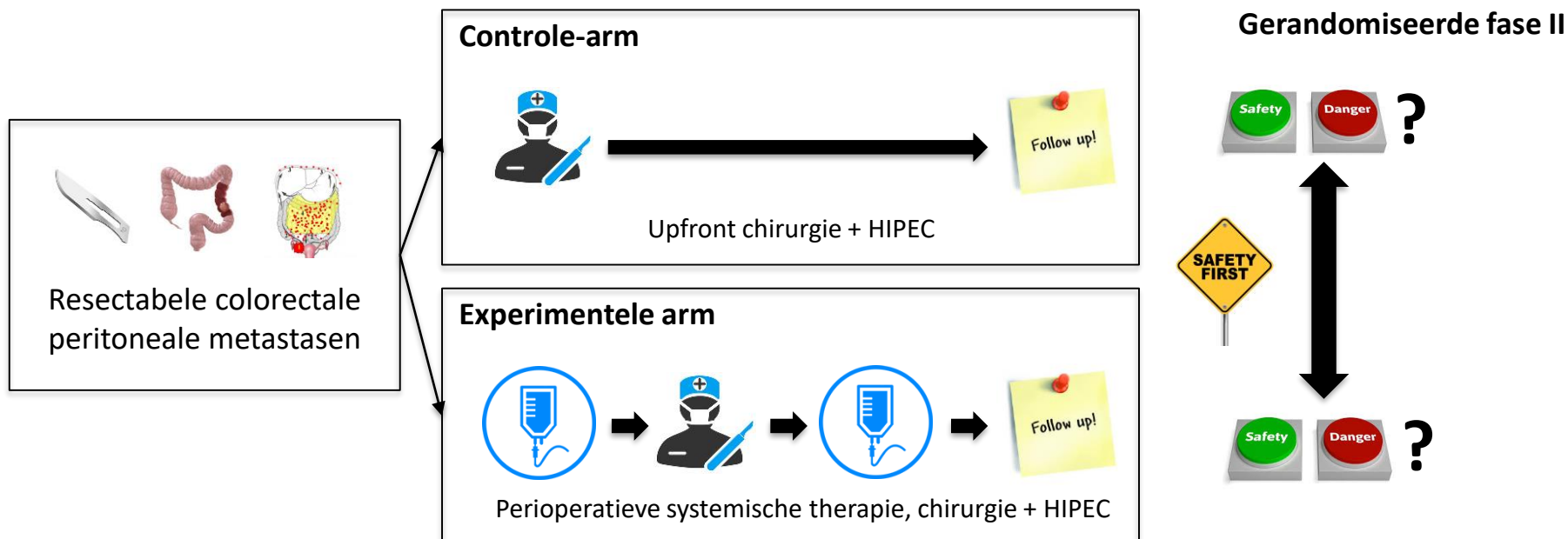


# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

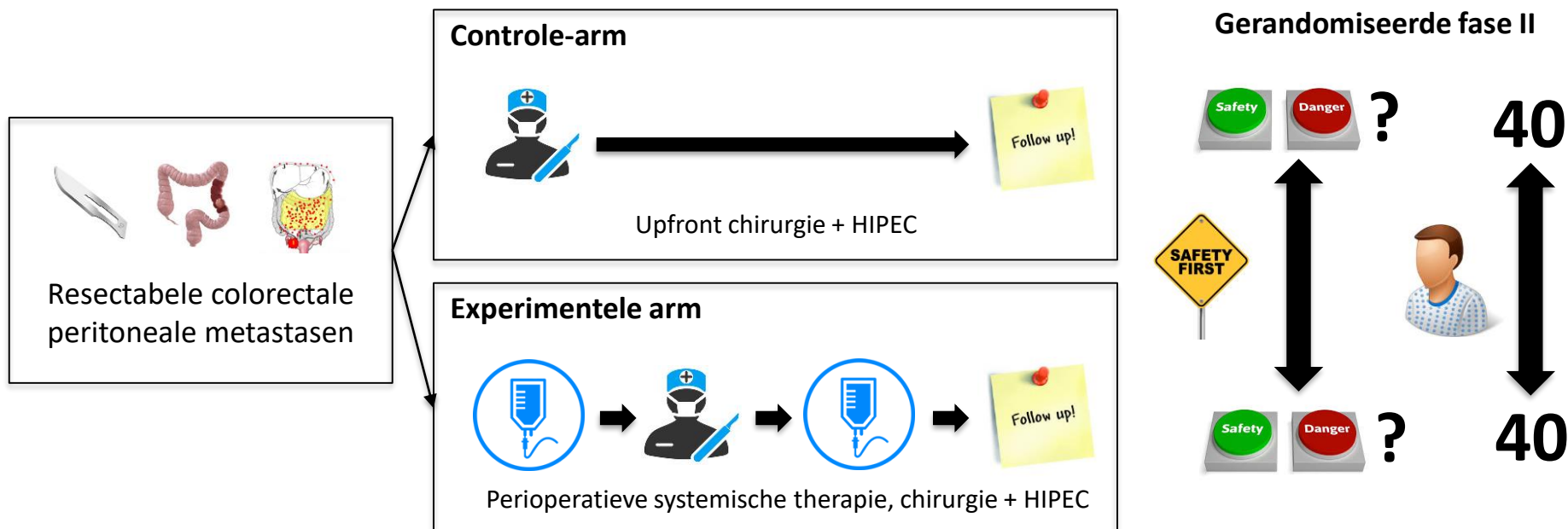
Gerandomiseerde fase II



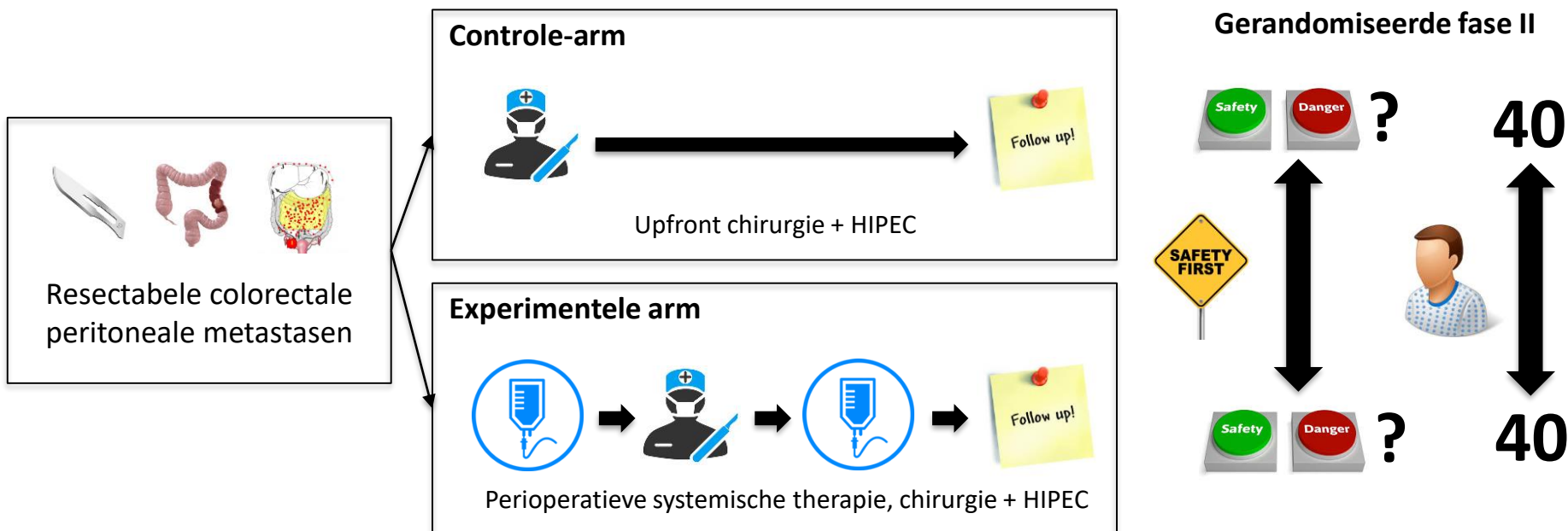
# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

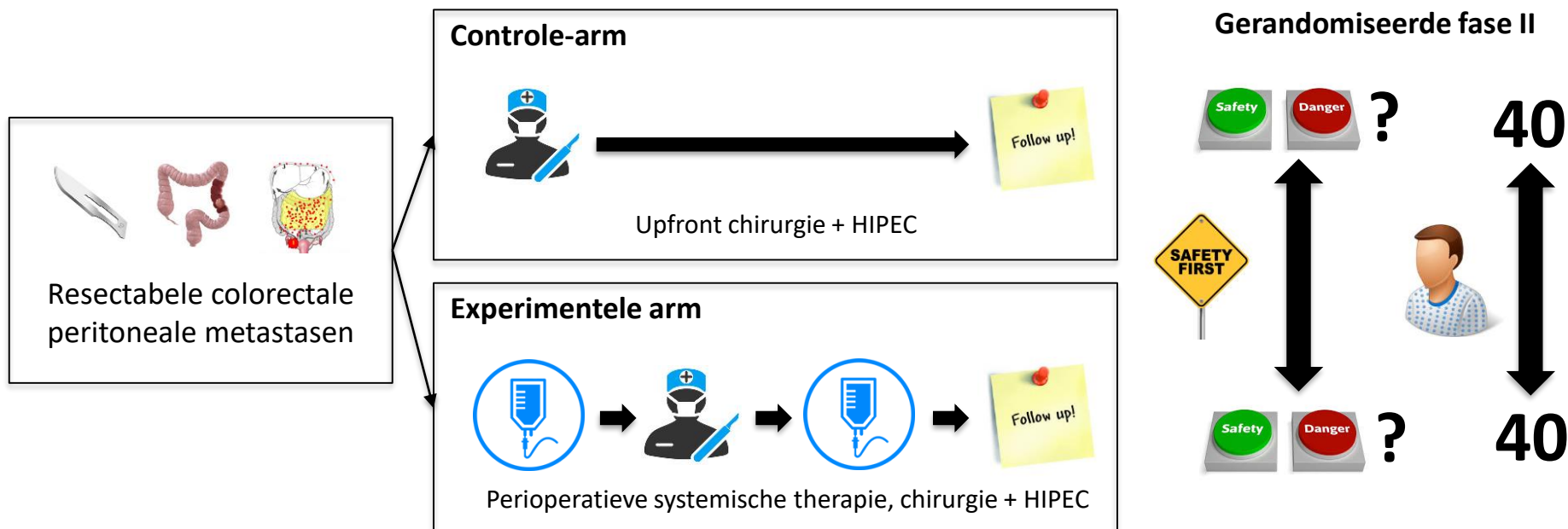


# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



Fase II vol in  
1<sup>e</sup> inclusiejaar

# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

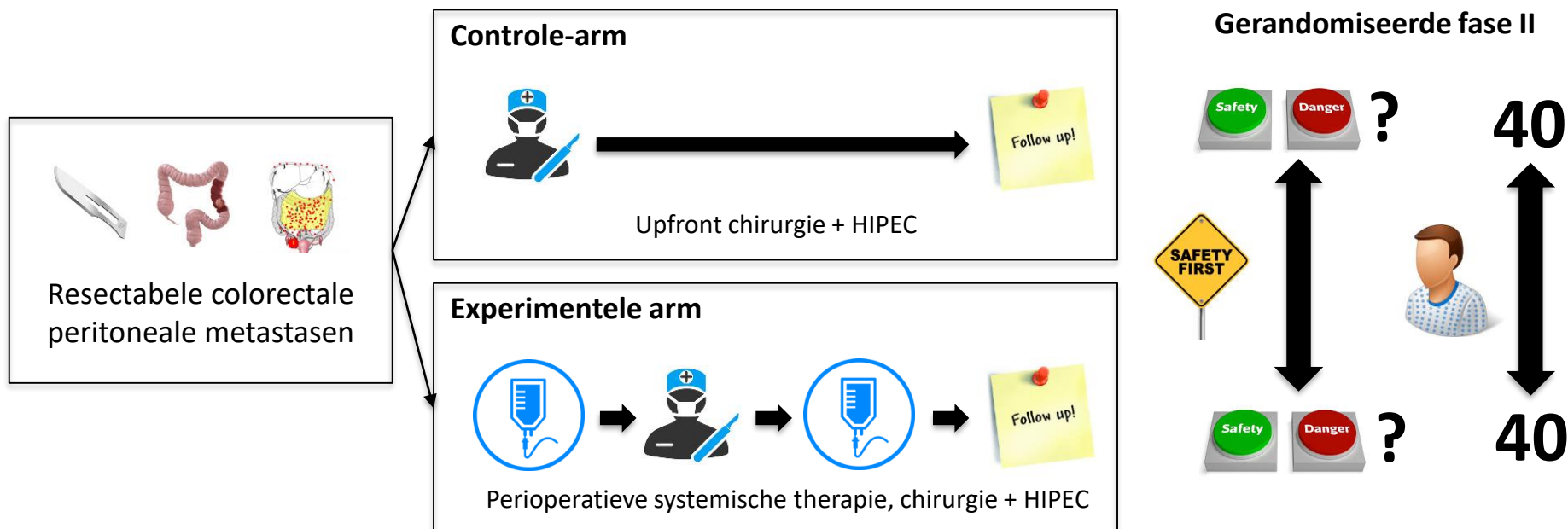


Fase II vol in  
1<sup>e</sup> inclusiejaar



'Slechts' **negen**  
HIPEC-ziekenhuizen

# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



Fase II vol in  
1<sup>e</sup> inclusiejaar

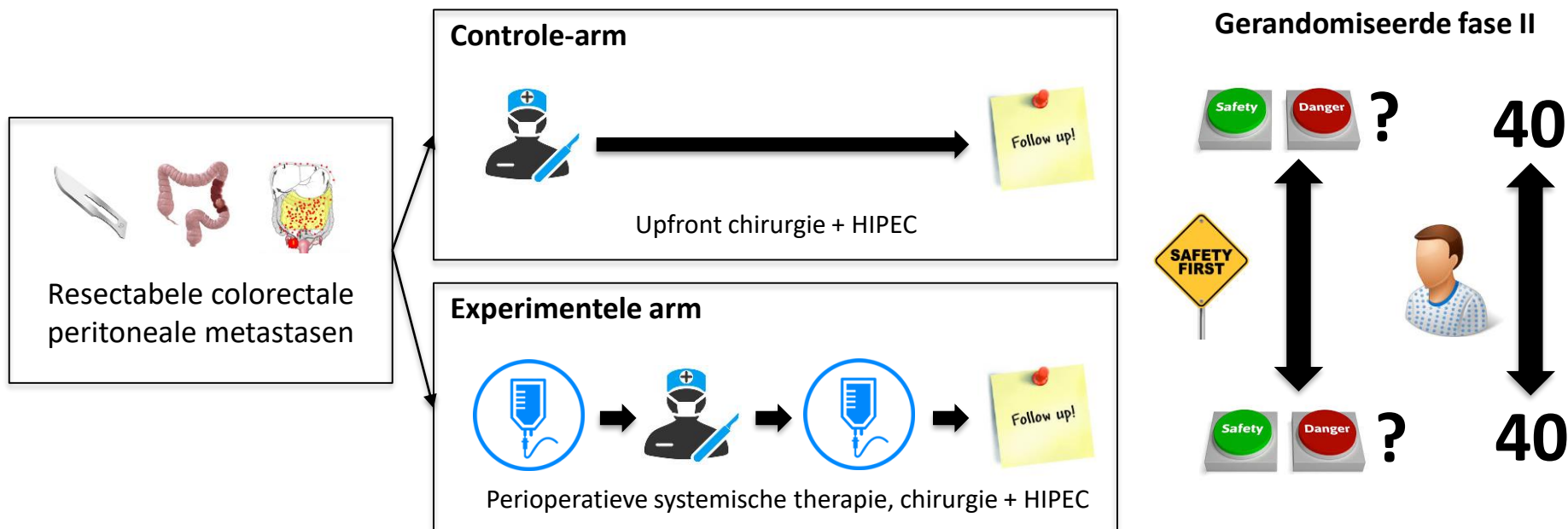


'Slechts' **negen**  
HIPEC-ziekenhuizen



'Slechts' **twintig**  
HIPEC-chirurgen

# CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?



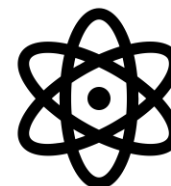
Fase II vol in  
1<sup>e</sup> inclusiejaar



'Slechts' **negen**  
HIPEC-ziekenhuizen



'Slechts' **twintig**  
HIPEC-chirurgen



**Geén** andere  
landelijke studies





# Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- **Resumé eerste jaar**
- Hoe nu verder?

# Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- **Resumé eerste jaar**
  - **Totale accrual**
- Hoe nu verder?

# Totale accrual

## Opstartfase

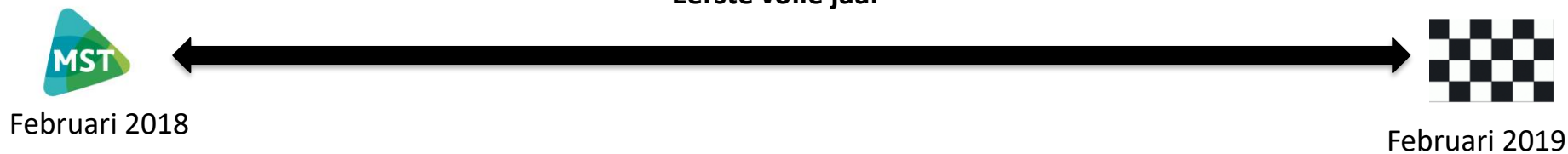


# Totale accrual

## Opstartfase



## Eerste volle jaar



# Totale accrual

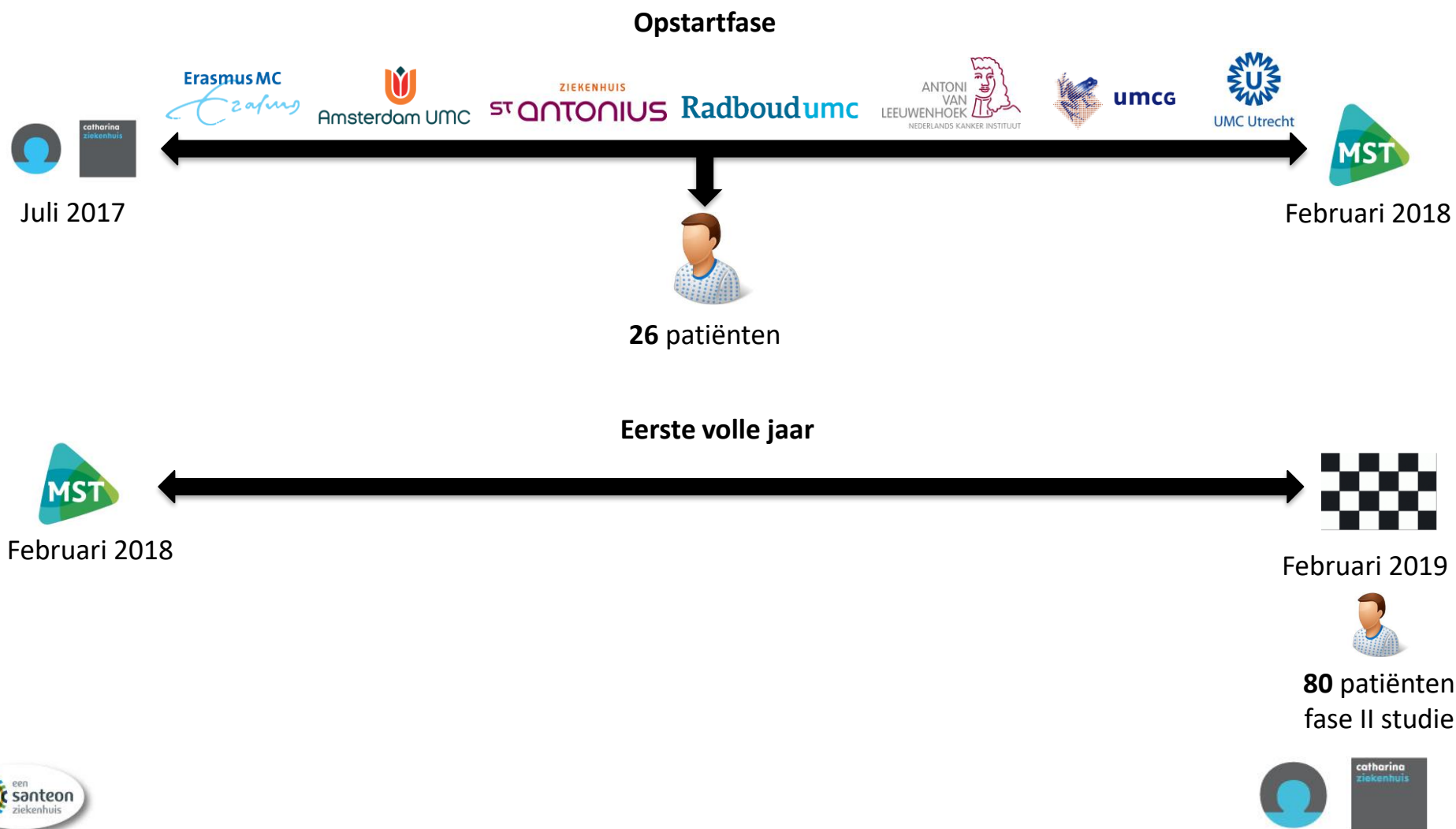
## Opstartfase



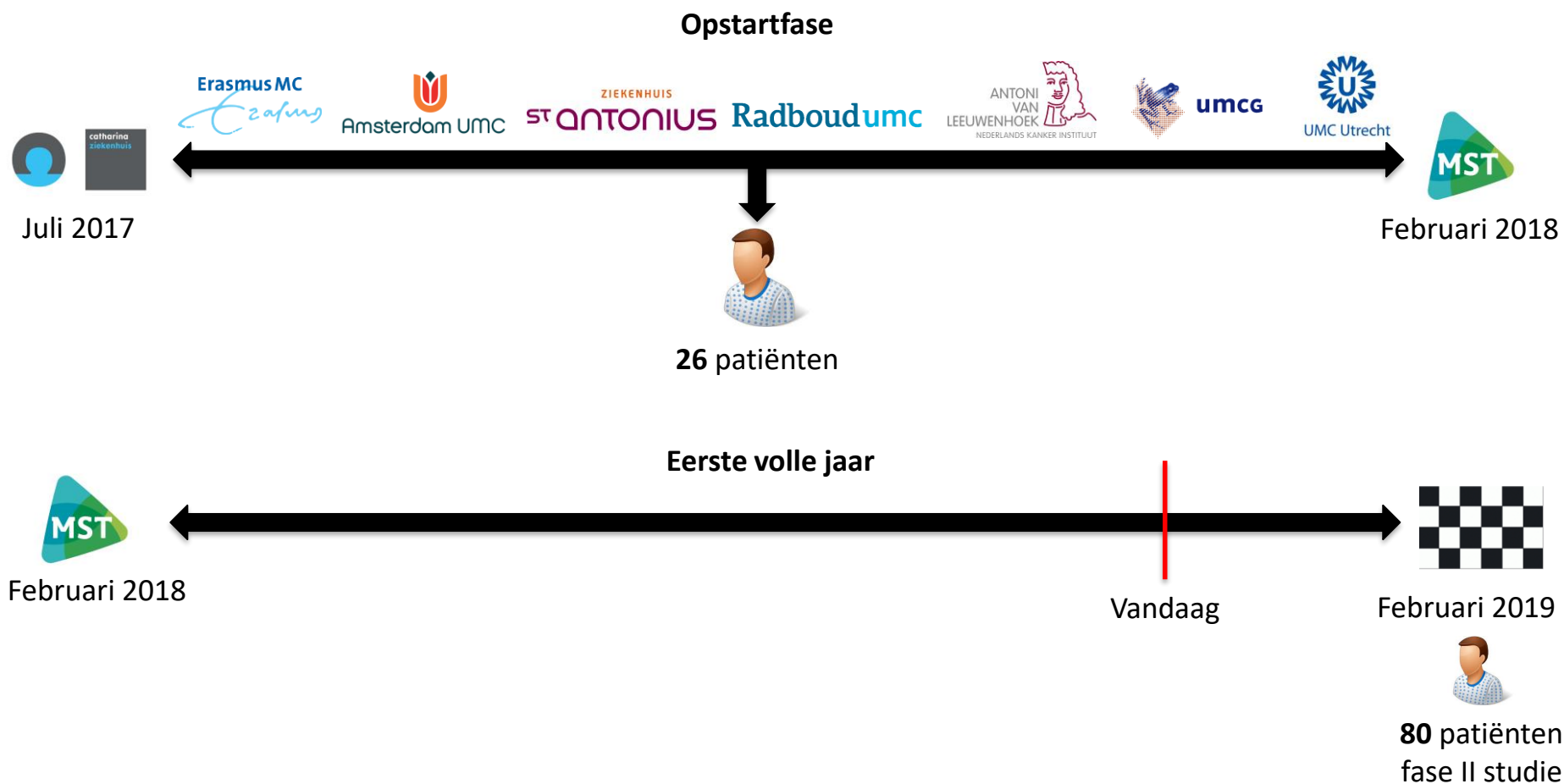
## Eerste volle jaar



# Totale accrual

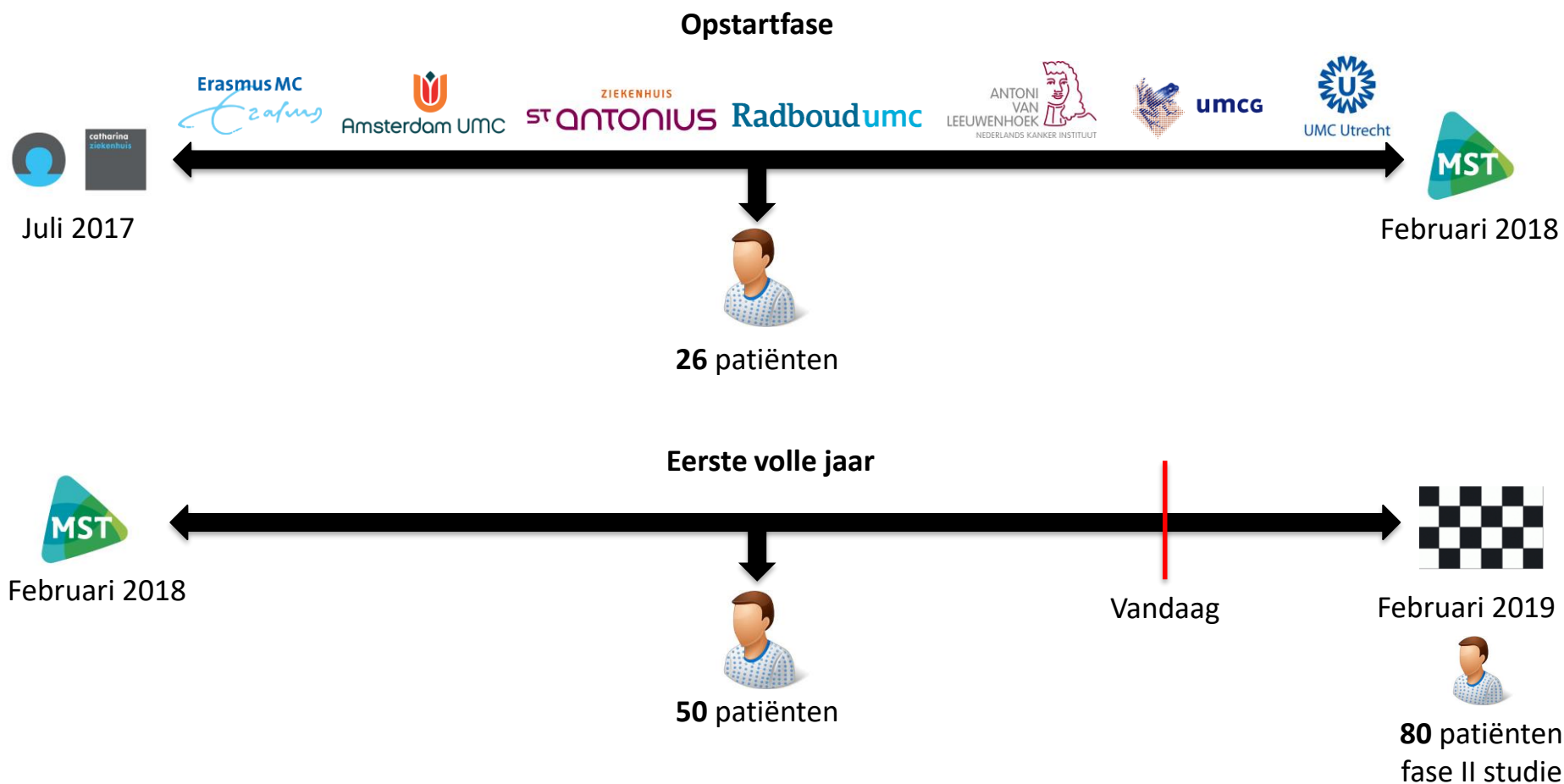


# Totale accrual

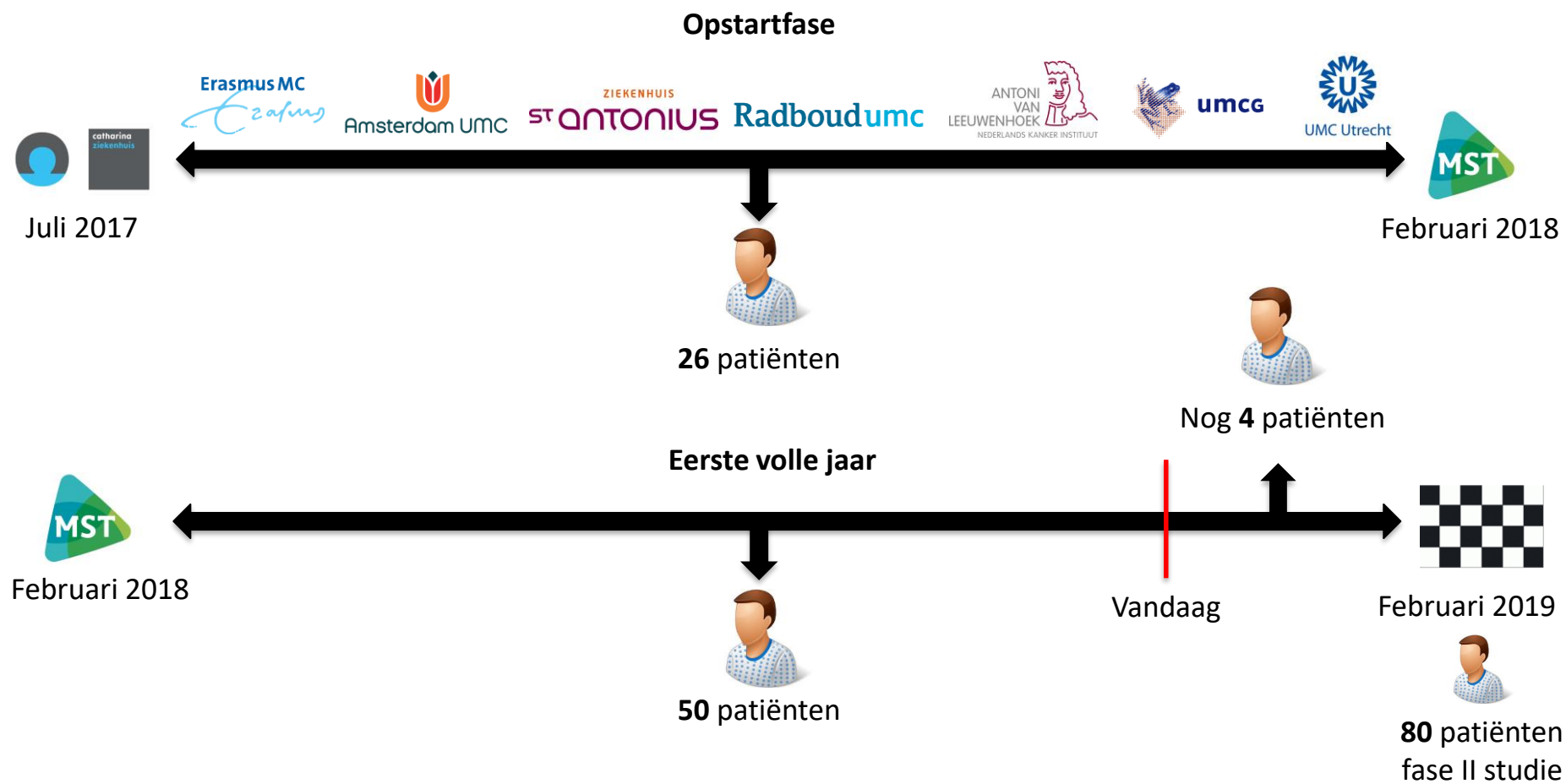




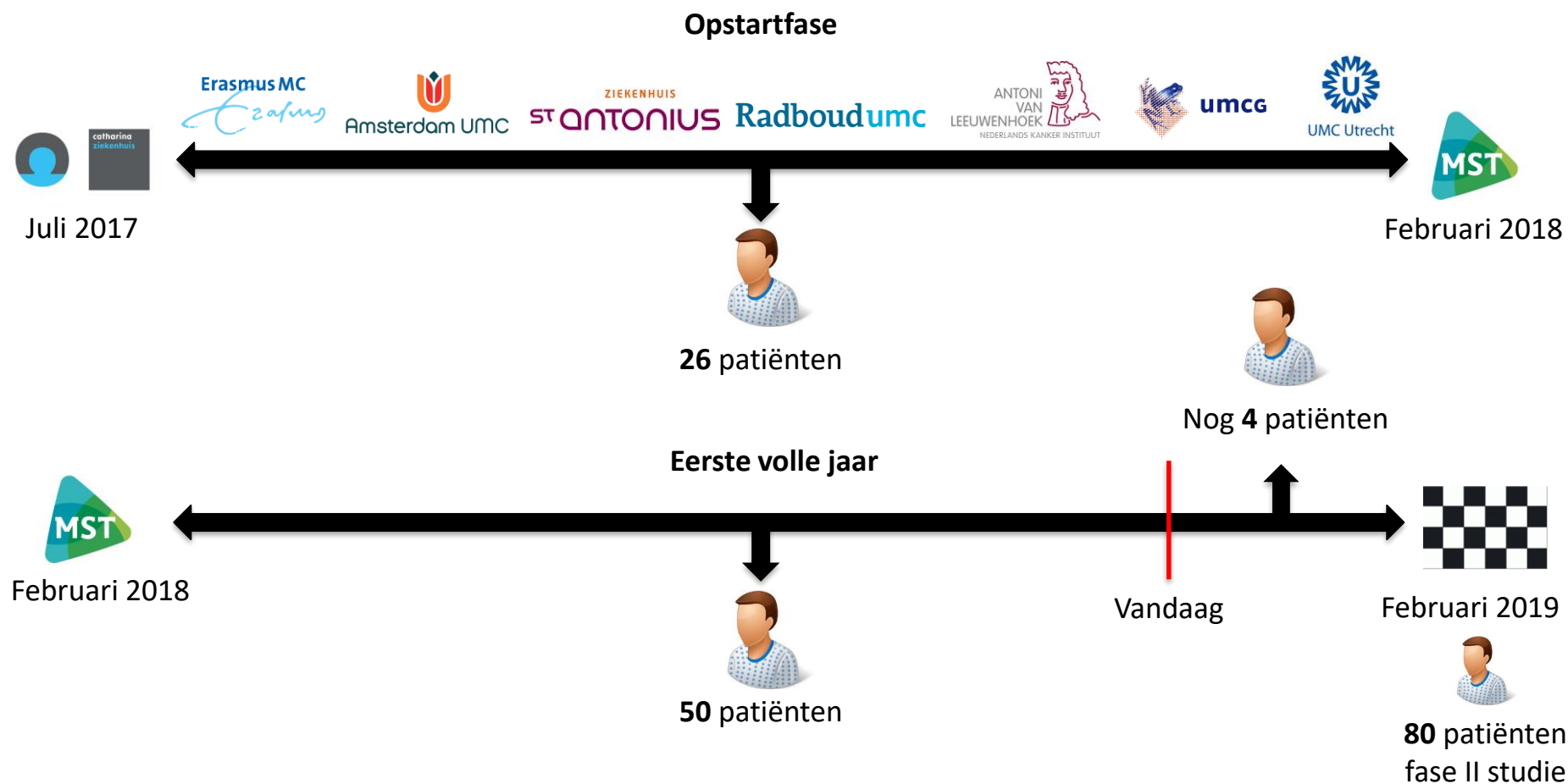
# Totale accrual



# Totale accrual



# Totale accrual



**DE TARGET ACCRUAL VOOR DE FASE II STUDIE WORDT GEHAALD**

# Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- **Resumé eerste jaar**
  - Totale accrual
  - **Accrual per kwartaal en per instituut**
- Hoe nu verder?

---

# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018

# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018

**Kwartaal 1**



**14 patiënten**

**Kwartaal 2**



**9 patiënten**

**Kwartaal 3**



**18 patiënten**

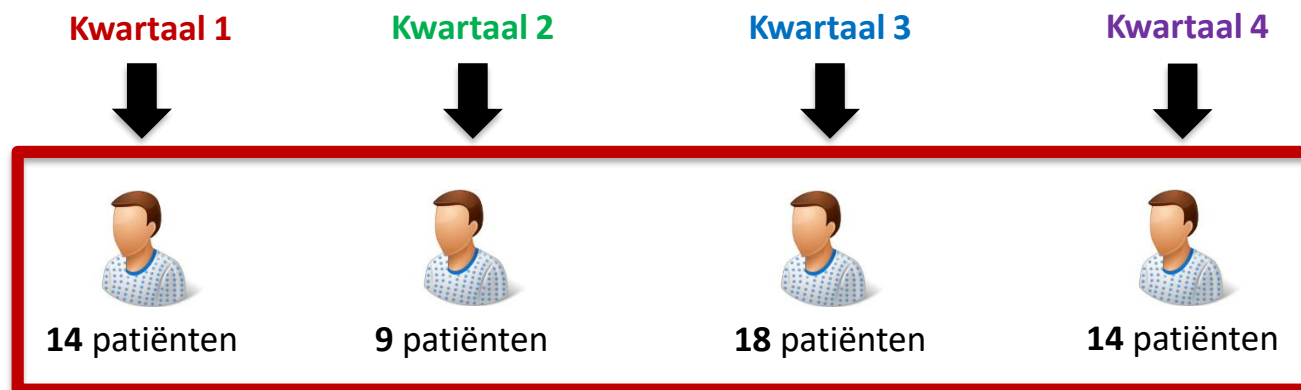
**Kwartaal 4**



**14 patiënten**

# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018



= 55 patiënten, helaas niet de target van 80 per jaar



# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018

**Kwartaal 1**



**Kwartaal 2**



**Kwartaal 3**



**Kwartaal 4**



**23 patiënten**



**32 patiënten**



# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018

**Kwartaal 1**



**Kwartaal 2**



**Kwartaal 3**



**Kwartaal 4**



  
23 patiënten

+9



  
32 patiënten



# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ←————→ December 2018

**Kwartaal 1**



**Kwartaal 2**



**Kwartaal 3**



**Kwartaal 4**



  
23 patiënten

+9



  
32 patiënten

+9



2019

# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ← → December 2018

**Kwartaal 1**



**Kwartaal 2**



**Kwartaal 3**



**Kwartaal 4**



In 2019 wel de target van 80 per jaar

# Accrual per kwartaal

Januari 2018 ←————→ December 2018

**Kwartaal 1**



**Kwartaal 2**



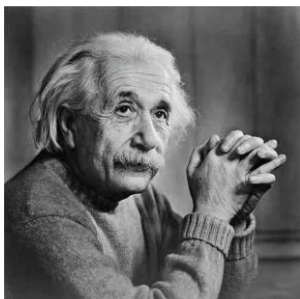
**Kwartaal 3**



**Kwartaal 4**



**In 2019 wel de target van 80 per jaar**

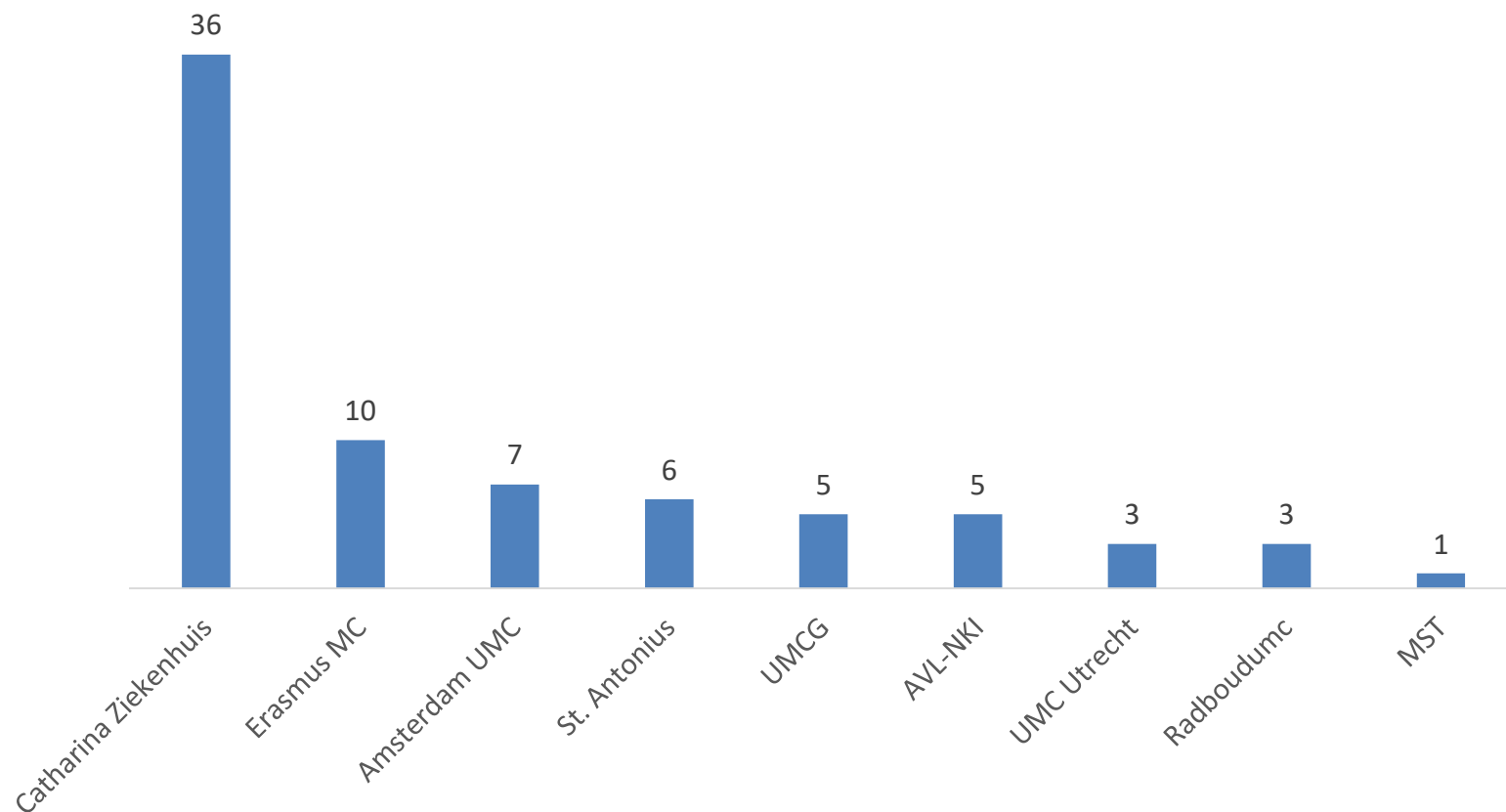


**“Dat is een stijging met 1 patiënt per centrum per half jaar...”**

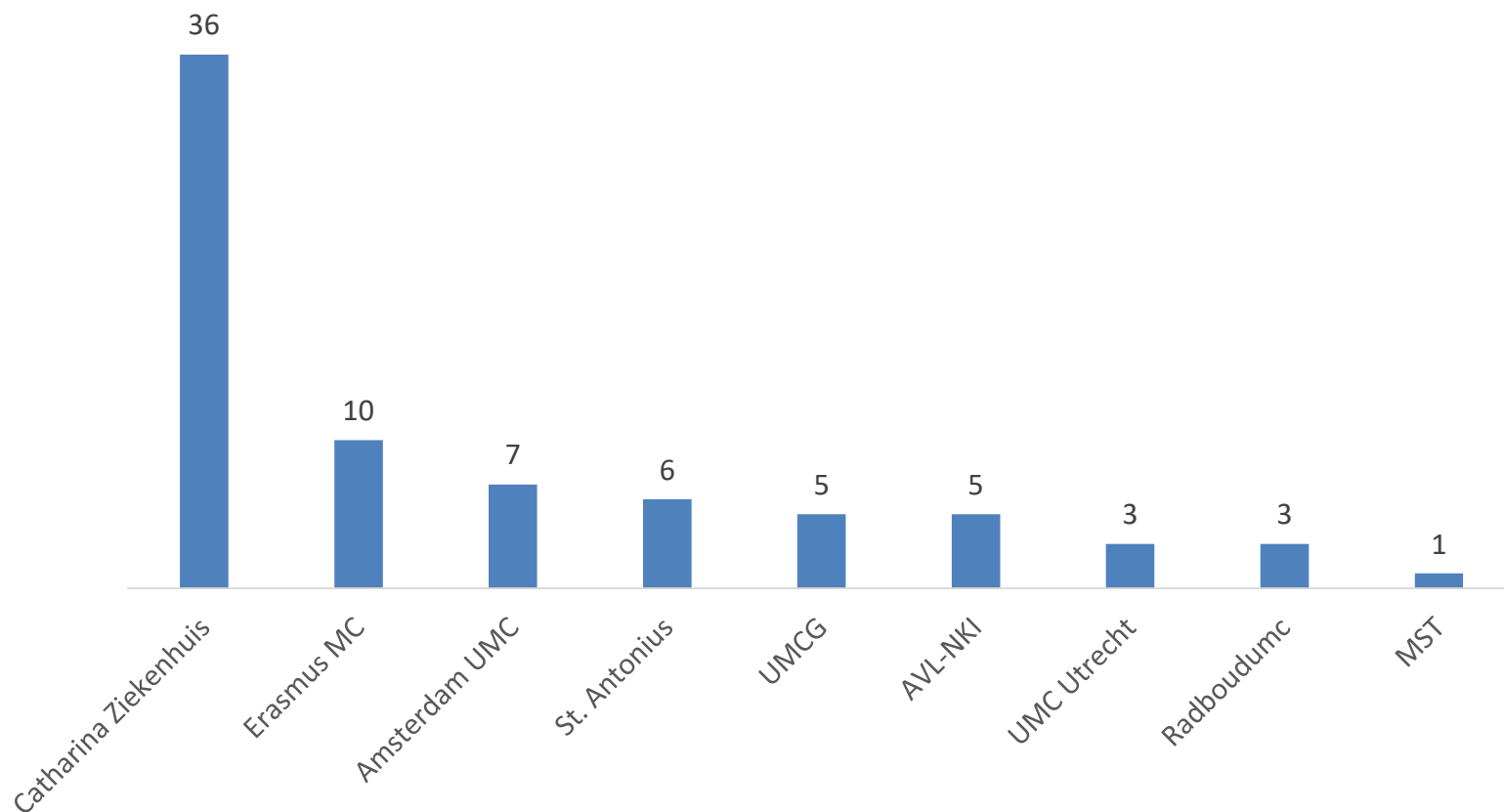
---

# Accrual per instituut

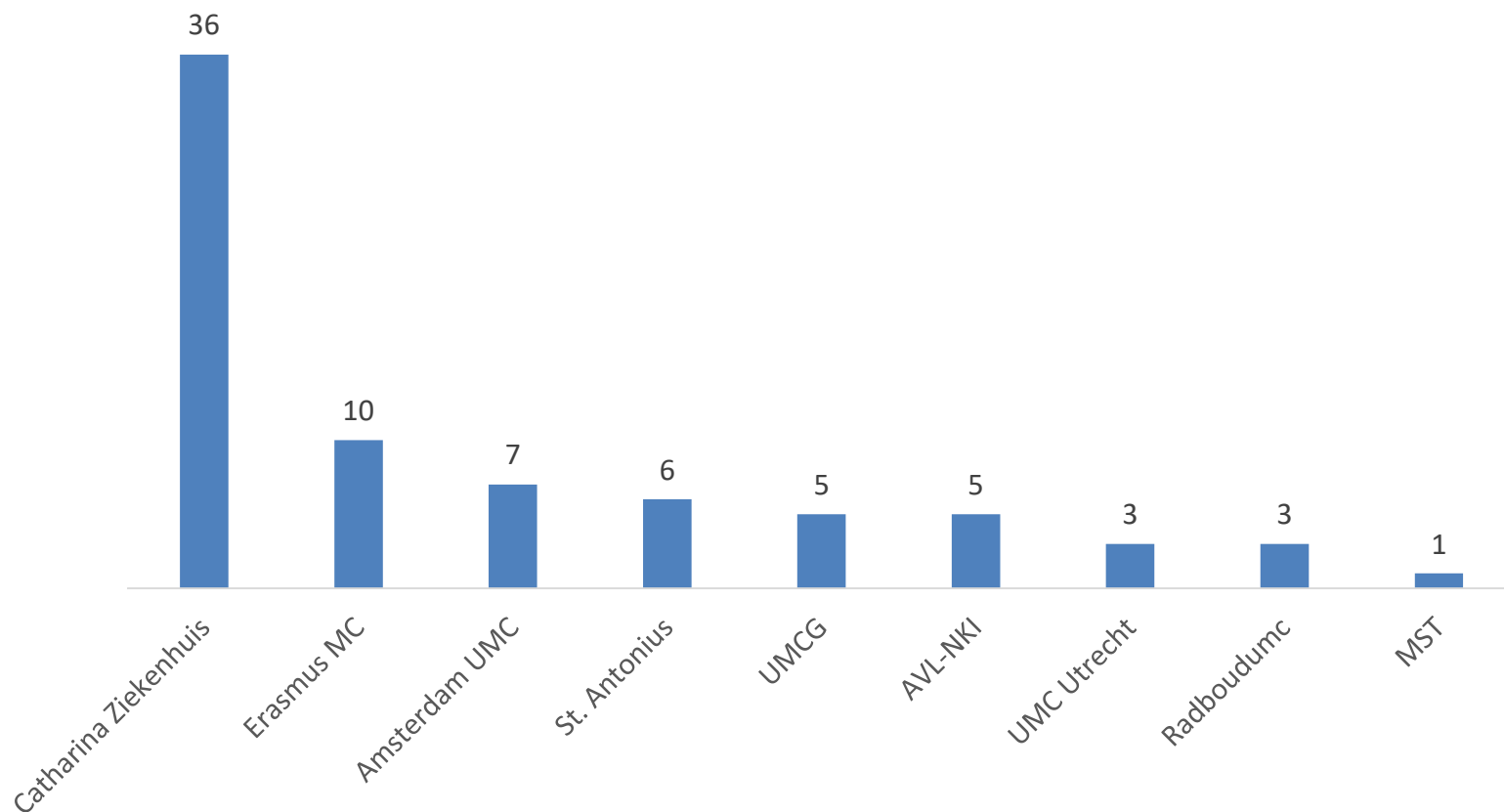
# Accrual per instituut



# Accrual per instituut



# Accrual per instituut



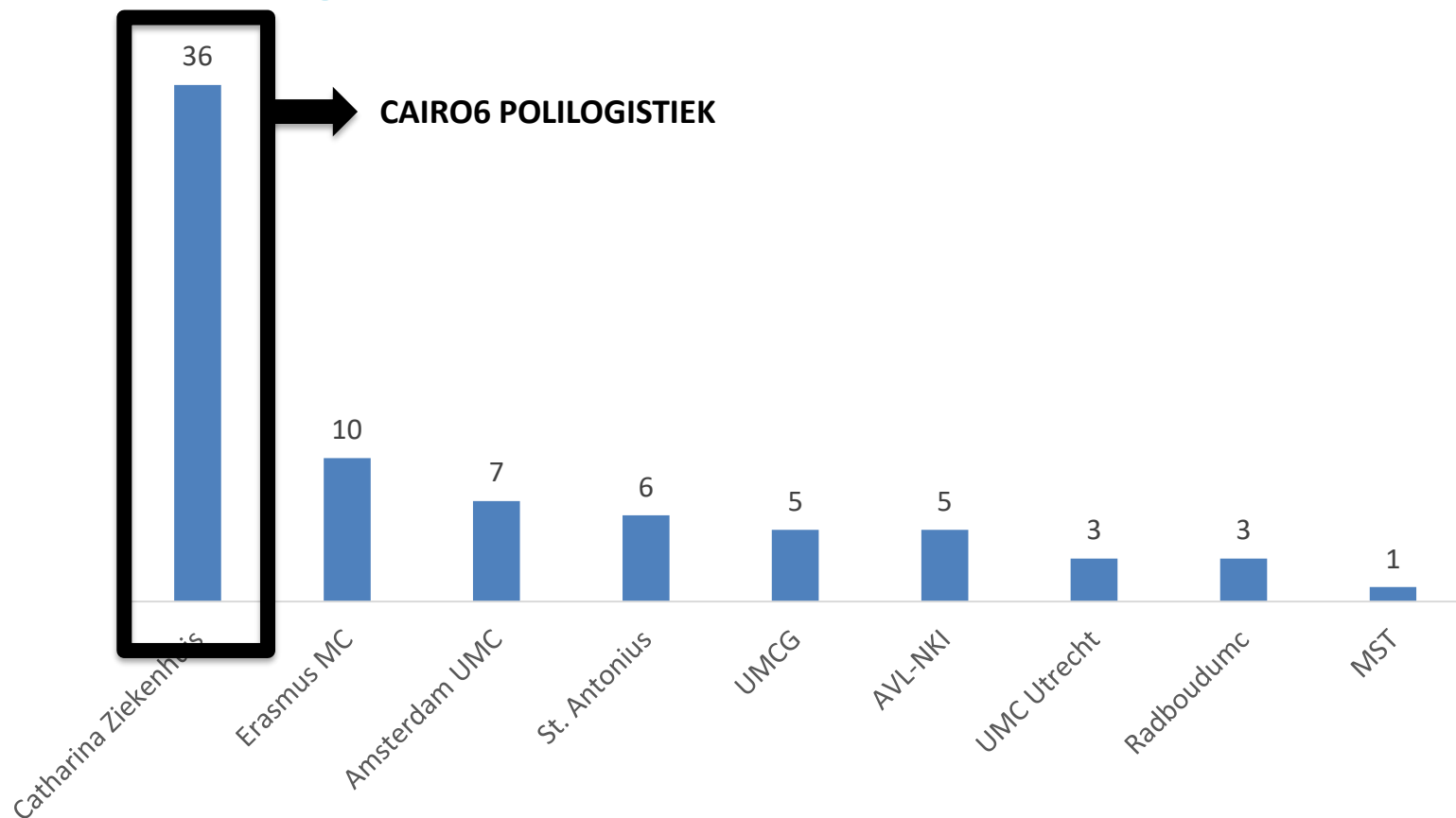
**GROTE VERSCHILLEN TUSSEN CENTRA**



**IN ALLE CENTRA WORDT ACTIEF GEÏNCLUDEERD**



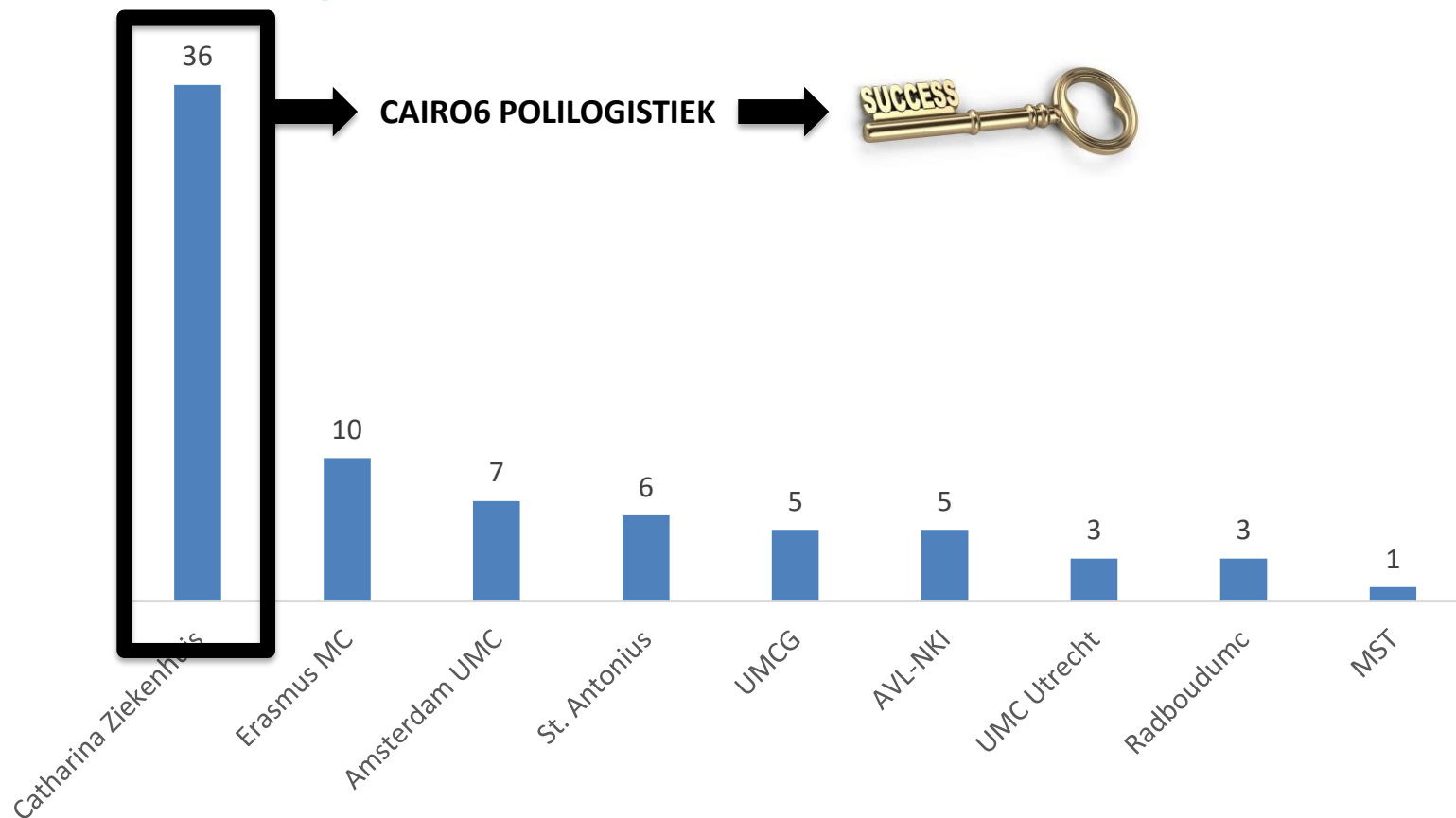
# Accrual per instituut



GROTE VERSCHILLEN TUSSEN CENTRA

IN ALLE CENTRA WORDT ACTIEF GEÏNCLUDEERD

# Accrual per instituut

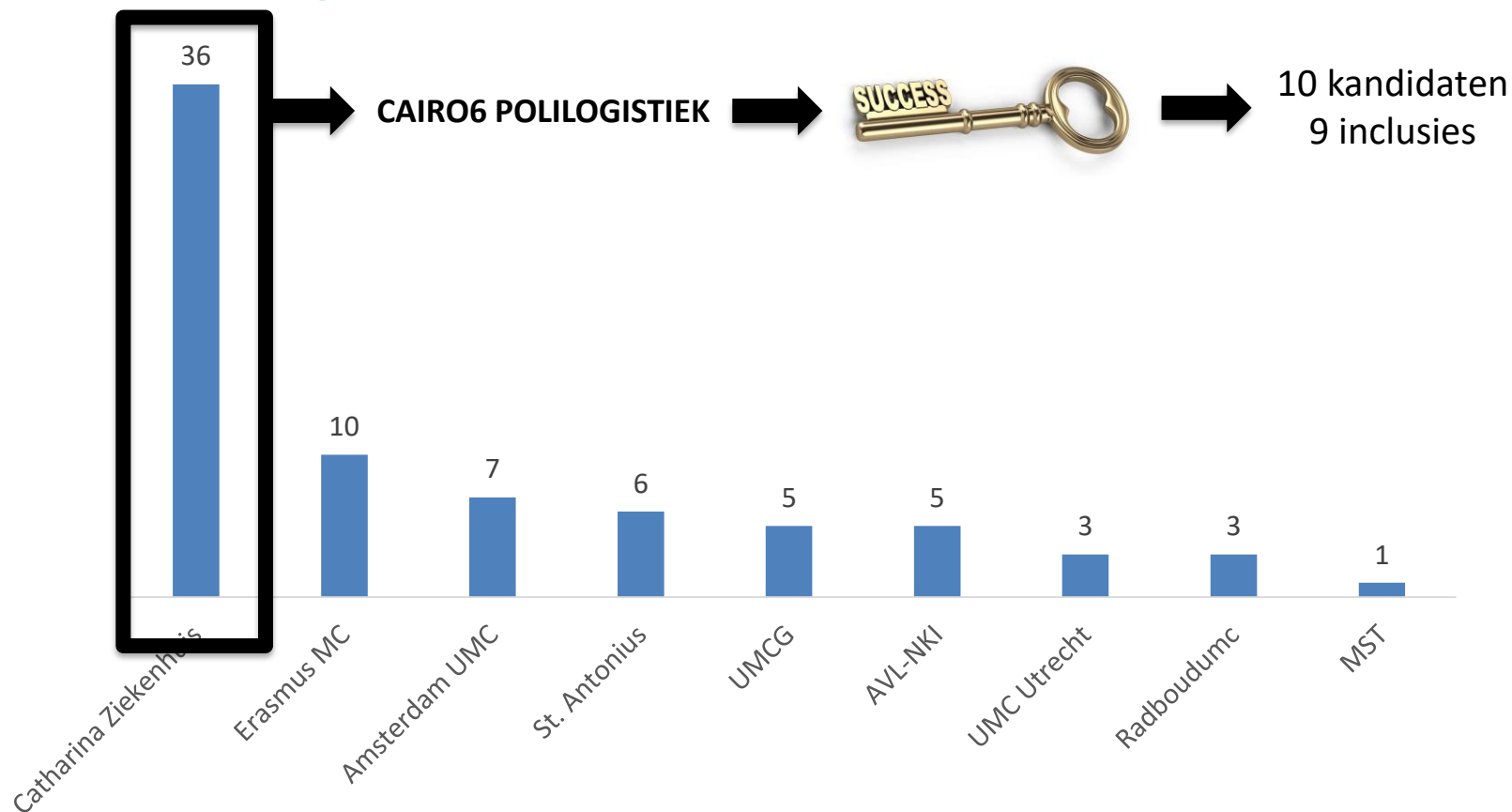


GROTE VERSCHILLEN TUSSEN CENTRA



IN ALLE CENTRA WORDT ACTIEF GEÏNCLUDEERD

# Accrual per instituut

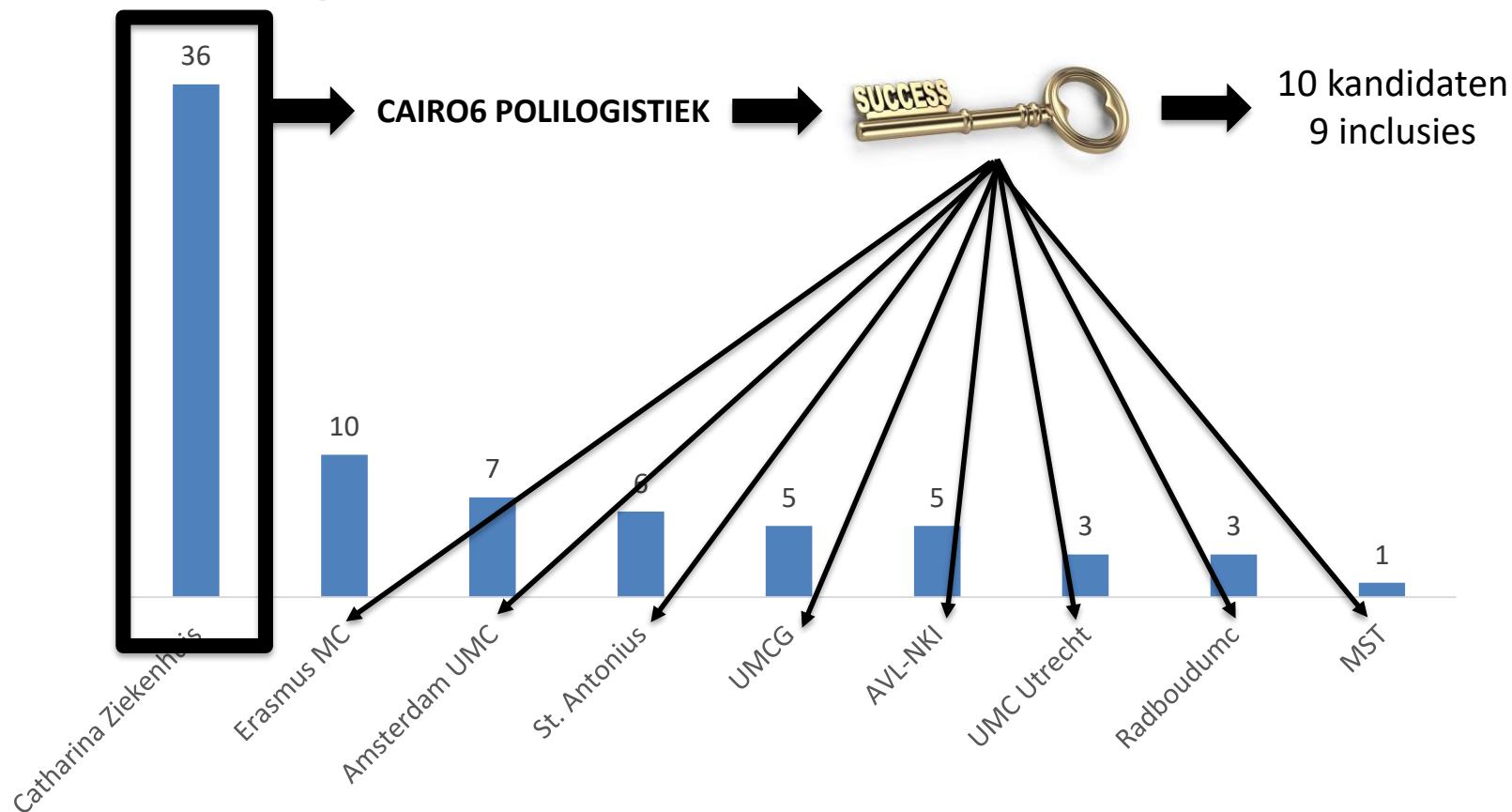


GROTE VERSCHILLEN TUSSEN CENTRA



IN ALLE CENTRA WORDT ACTIEF GEÏNCLUDEERD

# Accrual per instituut



GROTE VERSCHILLEN TUSSEN CENTRA

IN ALLE CENTRA WORDT ACTIEF GEÏNCLUDEERD

## Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- **Hoe nu verder?**

# Hoe nu verder?

**Herfst 2019**  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



# Hoe nu verder?



## **ANGST/ZORG I**

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## **ANGST/ZORG II**

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB

**Herfst 2019**  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



## **ANGST/ZORG I**

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## **ANGST/ZORG II**

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB





# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



## ANGST/ZORG I

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## ANGST/ZORG II

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



## VOORLOPIG I

SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



## ANGST/ZORG I

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## ANGST/ZORG II

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



## VOORLOPIG I

SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

## VOORLOPIG II

MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



## ANGST/ZORG I

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## ANGST/ZORG II

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



## VOORLOPIG I

SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

## VOORLOPIG III

IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

## VOORLOPIG II

MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



## ANGST/ZORG I

TEVEEL UITVALLERS VOOR HIPEC-OPERATIE  
DOOR PREOPERATIEVE PROGRESSIE/TOXICITEIT

## ANGST/ZORG II

MEER POSTOPERATIEVE COMPLICATIES DOOR  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



## VOORLOPIG I

SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

## VOORLOPIG III

IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

## VOORLOPIG II

MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

## VOORLOPIG IV

MINDER POSTOPERATIEVE SAE'S  
IN EXPERIMENTELE ARM

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



TEVEEL  
DOOR  
GST/ZORG IN  
MEER OPERATIEVE COMPLICATIES  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



**VOORLOPIG I**  
SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG III**  
IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

**VOORLOPIG II**  
MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG IV**  
MINDER POSTOPERATIEVE SAE'S  
IN EXPERIMENTELE ARM

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



TEVEEL  
DOOR  
GST/ZORG IN  
MEER OPERATIEVE COMPLICATIES  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



**VOORLOPIG I**  
SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG III**  
IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

**VOORLOPIG II**  
MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG IV**  
MINDER POSTOPERATIEVE SAE'S  
IN EXPERIMENTELE ARM

## FASE 3

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



TEVEEL  
DOOR  
GST/ZORG IN  
MEER OPERATIEVE COMPLICATIES  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



**VOORLOPIG I**  
SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG III**  
IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

**VOORLOPIG II**  
MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG IV**  
MINDER POSTOPERATIEVE SAE'S  
IN EXPERIMENTELE ARM

**FASE 3** ➔ **STUDIEBESTUUR**

# Hoe nu verder?

Herfst 2019  
Eerste DSMB (Safety, PFS, QoL)



TEVEEL  
DOOR  
GST/ZORG IN  
MEER OPERATIEVE COMPLICATIES  
NEOADJUVANTE TOEDIENING BEVACIZUMAB



**VOORLOPIG I**  
SLECHTS 1 PATIËNT PROGRESSIE ONDER  
NEOADJUVANT IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG II**  
MINDER OPEN-DICHT PROCEDURES  
IN EXPERIMENTELE ARM

**VOORLOPIG III**  
IEDEREEN IN EXPERIMENTELE ARM  
GEPLAND VOOR HIPEC-OPERATIE

**VOORLOPIG IV**  
MINDER POSTOPERATIEVE SAE'S  
IN EXPERIMENTELE ARM

**FASE 3** ➡ **STUDIEBESTUUR** ➡ **5 VERANDERINGEN**



## Inhoud presentatie

➤ CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?

➤ Resumé eerste jaar

➤ **Hoe nu verder?**

**1. Toevoegen Nederlandse satellietcentra?**

# Toevoegen Nederlandse satellietcentra?



- Systemische therapie in satellietcentrum
- Meer naamsbekendheid onder verwijzers
- Vroegtijdig informeren over CAIRO6
- Verbetering accrual
- 25 centra reeds ingecalculeerd

# Toevoegen Nederlandse satellietcentra?



## PRO

- Systemische therapie in satellietcentrum
- Meer naamsbekendheid onder verwijzers
- Vroegtijdig informeren over CAIRO6
- Verbetering accrual
- 25 centra reeds ingecalculeerd



## CONTRA

- Veel werk
- Marginale invloed op accrual
- Al met al niet de moeite waard

# Toevoegen Nederlandse satellietcentra?



## PRO

- Systemische therapie in satellietcentrum
- Meer naamsbekendheid onder verwijzers
- Vroegtijdig informeren over CAIRO6
- Verbetering accrual
- 25 centra reeds ingecalculeerd



## CONTRA

- Veel werk
- Marginale invloed op accrual
- Al met al niet de moeite waard

Mening studiebestuur:  
**25 satellietcentra toevoegen in eerste helft 2019!**

## Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- **Hoe nu verder?**
  1. Toevoegen Nederlandse satellietcentra?
  - 2. Toevoegen buitenlandse hoogvolume-centra?**

# Toevoegen buitenlandse centra?



## PRO

- Aantal geïnteresseerde centra
- Veel kandidaten per centrum
- Succesvol bij andere DCCG-studies
- Benodigde verbetering accrual

# Toevoegen buitenlandse centra?



## PRO

- Aantal geïnteresseerde centra
- Veel kandidaten per centrum
- Succesvol bij andere DCCG-studies
- Benodigde verbetering accrual



## CONTRA

- Veel werk
- Datamanagement/monitoring/QoL
- Grote kans op cross-over in controle-arm
- Risico's niet waard

# Toevoegen buitenlandse centra?



## PRO

- Aantal geïnteresseerde centra
- Veel kandidaten per centrum
- Succesvol bij andere DCCG-studies
- Benodigde verbetering accrual



## CONTRA

- Veel werk
- Datamanagement/monitoring/QoL
- Grote kans op cross-over in controle-arm
- Risico's niet waard

### Mening studiebestuur:

**Selectief benaderen enkele buitenlandse hoogvolume-centra**



## Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- **Hoe nu verder?**
  1. Toevoegen Nederlandse satellietcentra?
  2. Toevoegen buitenlandse hoogvolume-centra?
  - 3. Bijstellen hypothese primair eindpunt OS?**

# Bijstellen hypothese OS?



**PRO**

- **Geen** literatuur
- Daardoor makkelijk variëren
- Verschil 15% → 18% = 100 minder patiënten
- Studie haalbaarder
- Psychologische boost voor fase III

# Bijstellen hypothese OS?



## PRO

- **Geen** literatuur
- Daardoor makkelijk variëren
- Verschil 15% → 18% = 100 minder patiënten
- Studie haalbaarder
- Psychologische boost voor fase III



## CONTRA

- Verschil van 18% niet realistisch
- Kans op 'onterecht' negatieve trial
- Bijstellen hypothese om verkeerde reden
- Verandering stakeholders (KWF, IKNL)

# Bijstellen hypothese OS?



## PRO

- Geen literatuur
- Daardoor makkelijk variëren
- Verschil 15% → 18% = 100 minder patiënten
- Studie haalbaarder
- Psychologische boost voor fase III



## CONTRA

- Verschil van 18% niet realistisch
- Kans op 'onterecht' negatieve trial
- Bijstellen hypothese om verkeerde reden
- Verandering stakeholders (KWF, IKNL)

### Mening studiebestuur:

Hypothese herzien aan de hand van recente NKR/Nederlandse data (controle-arm) en PRODIGE7/Franse data (experimentele arm)

## Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- **Hoe nu verder?**
  1. Toevoegen Nederlandse satellietcentra?
  2. Toevoegen buitenlandse hoogvolume-centra?
  3. Bijstellen hypothese primair eindpunt *OS*?
  - 4. Switchen primair eindpunt van *OS* naar *PFS*?**

# Switchen naar PFS / QoL?



## PRO

- OS niet relevant door post-trial-treatment
- PFS (i.c.m. QoL) relevanter eindpunt
- Groter verschil verwacht in PFS dan OS (EPOC)
- Minder patiënten met PFS
- Studie haalbaarder

# Switchen naar PFS / QoL?



## PRO

- OS niet relevant door post-trial-treatment
- PFS (i.c.m. QoL) relevanter eindpunt
- Groter verschil verwacht in PFS dan OS (EPOC)
- Minder patiënten met PFS
- Studie haalbaarder



## CONTRA

- Verandering stakeholders (risico KWF)
- Veranderen eindpunt om verkeerde redenen
- Uit fase II volgt eerste data PFS / QoL
- Dan argument om toe te voegen als eindpunt

# Switchen naar PFS / QoL?



## PRO

- OS niet relevant door post-trial-treatment
- PFS (i.c.m. QoL) relevanter eindpunt
- Groter verschil verwacht in PFS dan OS (EPOC)
- Minder patiënten met PFS
- Studie haalbaarder



## CONTRA

- Verandering stakeholders (risico KWF)
- Veranderen eindpunt om verkeerde redenen
- Uit fase II volgt eerste data PFS / QoL
- Dan argument om toe te voegen als eindpunt

### Mening studiebestuur:

**Pas na 1<sup>e</sup> DSMB heroverwegen om PFS / QoL op te nemen als (co)-primaire eindpunt(en)**



## Inhoud presentatie

- CAIRO6 – hoe zat het ook alweer?
- Resumé eerste jaar
- **Hoe nu verder?**
  1. Toevoegen Nederlandse satellietcentra
  2. Toevoegen buitenlandse hoogvolume-centra
  3. Bijstellen hypothese primair eindpunt OS
  4. Switchen primair eindpunt van OS naar PFS
  - 5. Switchen naar *patient preference design***

# Switchen patient preference design?



## PRO

- CAIRO6 cohort sterke behandelvoorkeur
- Inclusiegesprek gemakkelijker
- % geïnccludeerde patiënten veel hoger
- Studie haalbaarder

# Switchen patient preference design?



## PRO

- CAIRO6 cohort sterke behandelvoorkeur
- Inclusiegesprek gemakkelijker
- % geïnccludeerde patiënten veel hoger
- Studie haalbaarder



## CONTRA

- Is en blijft second best
- Scheefheid aantal/soort patiënten per arm
- Grote verandering in trialstatistiek
- Mogelijk veel méér patiënten nodig
- Veranderingen stakeholders (KWF, IKNL)
- Met huidige design prima start gemaakt

# Switchen patient preference design?



## PRO

- CAIRO6 cohort sterke behandelvoorkeur
- Inclusiegesprek gemakkelijker
- % geïnccludeerde patiënten veel hoger
- Studie haalbaarder



## CONTRA

- Is en blijft second best
- Scheefheid aantal/soort patiënten per arm
- Grote verandering in trialstatistiek
- Mogelijk veel meer patiënten nodig
- Veranderingen richting stakeholders
- Met huidige design prima start gemaakt

### Mening studiebestuur:

**Nu helemaal geen redenen om over te schakelen  
op een patient preference design**

---

# Take home messages

- **Goede start, eerste target gehaald**

---

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- **Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen**

---

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- **CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019**

---

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019
- **Experimentele arm lijkt erg feasible/safe**



---

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019
- Experimentele arm lijkt erg feasible/safe
- **Op dezelfde voet verder met fase III tot de eerste DSMB-bijeenkomst**

---

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019
- Experimentele arm lijkt erg feasible/safe
- Op dezelfde voet verder met fase III tot de eerste DSMB-bijeenkomst
- **Actiepunten: satellietcentra, buitenlandse centra, hypothese overall survival herzien**

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019
- Experimentele arm lijkt erg feasible/safe
- Op dezelfde voet verder met fase III tot de eerste DSMB-bijeenkomst
- Actiepunten: satellietcentra, buitenlandse centra, hypothese overall survival herzien
- **Later: eventueel PFS en QoL als co-primaire eindpunten**

# Take home messages

- Goede start, eerste target gehaald
- Accrual verbetert, maar moet verder verbeteren om targets te blijven halen
- CAIRO6 poli-logistiek is *the key to success*, uitrol in 2019
- Experimentele arm lijkt erg feasible/safe
- Op dezelfde voet verder met fase III tot de eerste DSMB-bijeenkomst
- Actiepunten: satellietcentra, buitenlandse centra, hypothese overall survival herzien
- Later: eventueel PFS en QoL als co-primaire eindpunten
- **Geen patient preference design**

# NIEUWE TRIALCOORDINATOR!



Drs. Checca Bakkers

Arts-Onderzoeker

Heelkunde, Catharina Ziekenhuis

E: [checca.bakkers@catharinaziekenhuis.nl](mailto:checca.bakkers@catharinaziekenhuis.nl)

T (M): +31 6 58 72 90 79

T (W): +31 40 239 63 51

# BEDANKT!