

Een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van EN3348 (MCC) in vergelijking met mitomycin-C bij de intravesicale behandeling van proefpersonen met na behandeling met BCG recidiverende of refractaire niet-spierinvasieve blaaskanker (NSIBK)

Gepubliceerd: 22-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Doelstellingen: Primair: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van EN3348 in vergelijking met mitomycin-C bij de behandeling van proefpersonen na behandeling met Bacillus Calmette Guérin (BCG) recidiverende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35360

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EN3348-303

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaaskanker/urotheelcelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Endo Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Commercial Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Niet-spierinvasieve blaaskanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is voorvalvrije overleving: het interval tussen randomisatie en een voorval. Een voorval wordt gedefinieerd als tumorrecidief, tumorprogressie tot spierinvasieve blaaskanker (SIBK) of overlijden, welke van de drie zich het eerste voordoet. Tumorrecidief of tumorprogressie moet met een blaasbiopsie worden gedocumenteerd.

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn voorvalvrije overlevingspercentages na 1 en 2 jaar, recidiefpercentage na 1 en 2 jaar, progressiepercentage na 1 en 2 jaar, tijd tot cystectomie en totale overleving.

Veiligheid: De veiligheidseindpunten zijn alle bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, vitale functies, lichamelijk onderzoek en laboratoriumuitslagen.

Secundaire uitkomstmaten

* gebeurtenis-vrije overleving op 1 en 2 jaar

* recidiefpercentage op 1 en 2 jaar

- * Progression ratio na 1 en 2 jaar - aantal patiënten progressie tot spier-invasieve ziekte (T2 of hoger)
- * Tijd tot cystectomie - interval van randomisatie tot cystectomie
- * Algehele overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker is de meest voorkomende kwaadaardige tumor in het urinewegstelsel en goed voor meer dan 3,3% van alle kankers. In 2002 werden naar schatting 357.000 nieuwe gevallen van blaaskanker vastgesteld en ongeveer 145.000 patiënten stierven aan blaaskanker, op basis van 5-jaars overleving van de populatie variërend van 40% tot 80%. Blaaskanker komt relatief vaak voor in ontwikkelde landen, waar 63% van alle gevallen zich voordoen.

Urotheelcarcinoom (ook bekend als overgangs-cel carcinoom) is veruit de meest voorkomende histologische subtype, goed voor meer dan 90% van alle blaaskankers. Urotheelcarcinoom (UC) kan worden onderverdeeld in subtypes volgens hun invasiviteit (dwz niet-spier-invasieve of spier-invasief) of vorm (dat wil zeggen, papillaire of appartement). Het merendeel van het UC (70% -75%) presenteert zich als niet-spier-invasieve blaaskanker (NSIBK). Een transurethrale resectie van een blaastumor (TURBT) is de standaard initiële behandeling voor niet-spier-invasieve blaaskanker van alle zichtbare laesies. De TURBT bevestigt ook de diagnose en maakt pathologisch onderzoek van de verwijderde tumor specimen voor stadium en de graad. Echter, de meeste van deze tumoren (60% tot 70%) hebben de neiging om terugkeren na TURBT en een aantal (15% tot 25%) lopen een hoog risico op progressie naar spier invasie. Als gevolg hiervan worden adjuvante intravesicale instillaties met chemotherapeutische of immunotherapeutische middelen gebruikt in combinatie met TURBT en is aangetoond dat dit tumor recidieven vermindert.

Hoewel intravesicale chemotherapeutische middelen hebben aangetoond dat deze tumor recidieven verminderen, heeft geen van deze middelen bewezen van nut te zijn in het voorkomen van progressie van de ziekte. Bacillus Calmette-Guerin (BCG), een immunotherapeutische agent, heeft aangetoond dat het de tijd verlengt tot ontwikkeling van de spier invasie.

Ondanks een hoge initiële complete respons rate met BCG, zal een groot aantal patiënten uiteindelijk niet reageren op BCG therapie en wordt er opvallende toxiciteit worden waargenomen bij voortgezet, langdurig gebruik van BCG. Feitelijke percentages van het niet reageren op BCG therapie van

respectievelijk 30% en 33% zijn gerapporteerd voor respectievelijk CIS en hoogwaardige T1 tumoren. Richtlijnen van de Amerikaanse Urologische Association (AUA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en de European Association of Urology (EAU) hebben cystectomie voor patiënten die een terugkerende of aanhoudende ziekte aanbevelen.

Deze overwegingen met betrekking tot de werkzaamheid en toxiciteit hebben geleid tot het zoeken naar meer effectiever en veiliger therapeutische middelen voor niet-spier-invasieve blaaskanker. Mycobacteriële celwand-DNA-complex (MCC), bereid uit Mycobacterium phlei (M. phlei) is zo'n agent.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

Primair: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van EN3348 in vergelijking met mitomycin-C bij de behandeling van proefpersonen na behandeling met Bacillus Calmette Guérin (BCG) recidiverende of refractaire niet-spieurinvasieve blaaskanker (NSIBK).

Secundair: De secundaire doelstelling is het evalueren van de veiligheid van EN3348 in vergelijking met mitomycin-C bij de behandeling van proefpersonen na behandeling met BCG recidiverende of refractaire NSIBK.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek opgezet ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van EN3348 bij proefpersonen na behandeling met BCG recidiverende of refractaire NSIBK (Ta hooggradig, T1, carcinoom in situ [CIS]).

Er wordt 1:1 gerandomiseerd met stratificatie naar geografische regio (Noord-Amerika, India, Europa), tumorpathologie (CIS versus niet-CIS), eerdere respons op BCG (refractair versus recidiverend) en eerdere intravesicale (IVe) chemotherapie (ja/nee) met behulp van minimalisatietechniek. Voor elke afzonderlijke stratificatiefactor zorgt de minimalisatietechniek voor evenwicht tussen het aantal proefpersonen per behandeling (d.w.z. binnen de marges van elke factor), maar poogt niet evenwicht in alle mogelijke combinaties van de stratificatiefactoren te forceren. Dit is een dynamische procedure waarbij randomisatielijsten of -tabellen niet van tevoren kunnen worden vastgesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen maximaal 12 maanden de onderzoeksbehandeling met EN3348 of mitomycin-C. Dit onderzoek bestaat uit 4 fasen: De screeningfase (-8 weken) De proefpersonen worden beoordeeld voor deelname aan het onderzoek door ze in de screeningfase op de in- en exclusiecriteria te controleren; dit duurt maximaal 8 weken. Als herhalings-TURBT nodig is om voor papillaire ziekte weefsel van de muscularis propria te verkrijgen dan kan de screeningfase worden verlengd tot 12 weken. De inductiefase (6 weken) De proefpersonen krijgen eenmaal per week EN3348 of mitomycin-C geïnstilleerd; de

proefpersonen krijgen in totaal 6 doses. De onderhoudsfase (10 maanden) De proefpersonen krijgen eenmaal per maand het onderzoeksgeneesmiddel geïnstilleerd, maximaal nog eens 10 doses (tot maand 12). Verder ondergaan de proefpersonen eenmaal per 3 maanden een ziektebeoordeling, waarbij in maand 6 een biopsie verplicht is. De proefpersonen hebben de onderhoudsfase voltooid na afloop van de instillatie in maand 12. De follow-upfase (maximaal ongeveer 24 maanden) Alle gerandomiseerde proefpersonen worden, ongeacht het aantal ontvangen instillaties van het onderzoeksgeneesmiddel, gevolgd tot aan het einde van het onderzoek (gedefinieerd als 12 maanden na randomisatie van de laatste proefpersoon of nadat 282 voorvallen zijn opgetreden [welke van de twee zich het laatste voordoet], of wanneer de sponsor het onderzoek beëindigt). Voor een individuele proefpersoon kan het einde van het onderzoek worden bereikt door voltooiing van alle vereiste beoordelingen tot en met het eindpunt van het onderzoek, of eerder door vroegtijdige beëindiging of intrekking van de geïnformeerde toestemming. In de follow-upfase wordt informatie verzameld (zie 10.1. 5 of het schema met procedures/beoordelingen). De beoordelingen vinden eenmaal per 3 maanden plaats in de maanden 13 tot en met 24, en eenmaal per 6 maanden in de maanden 25 tot en met 36/einde van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Naast de bijwerkingen die mogelijk zijn als gevolg van een studie medicijnen administratie, kunnen patiënten ongemakken of risico's ervaren in verband met de studie procedures zoals cystoscopie, biopsie blaas / TURBT, urine-catheterisatie, anesthesie, bloed afnames.

Gezien de dubbele werkingsmechanismen en klinische activiteit van EN3348 in de BCG refractaire en recidiverende instellingen en de veiligheidsvoordeel van de aanwezigheid van niet-levende mycobacteriën, kan het een behandelingsoptie bieden voor patiënten bij wie de ziekte refractair of recidiverend is na BCG.

Contactpersonen

Publiek

Endo Pharmaceuticals Inc.

100 Endo Boulevard
Chadds Ford, PA 19317
US

Wetenschappelijk

Endo Pharmaceuticals Inc.

100 Endo Boulevard

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)

Proefpersonen komen in aanmerking voor inclusie als ze aan de volgende criteria voldoen:

1. Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
2. Na behandeling met BCG recidiverende of refractaire NSIBK:
 - a. Refractaire ziekte wordt gedefinieerd als bewijs van persisterende hooggradige blaaskanker (Ta HG, T1 en/of CIS) gedurende ten minste 6 maanden vanaf de aanvang van een volledige BCG-inductiekuur* met of zonder onderhoudsbehandeling/herbehandeling na 3 maanden.
 - b. Recidiverende ziekte wordt gedefinieerd als terugkeer van ziekte nadat 6 maanden na een volledige BCG-inductiekuur* met of zonder onderhoudsbehandeling/herbehandeling na 3 maanden een tumorvrije status is bereikt. Bij proefpersonen met recidiverende ziekte moet recidief optreden binnen 18 maanden na de laatste dosis BCG.
- *Een volledige BCG-inductiekuur wordt gedefinieerd als ten minste 5 van in totaal 6 verwachte instillaties van BCG binnen een periode van twee maanden, ongeacht de sterkte van de dosis.
3. Histologisch bevestigde NSIBK (volgens de WHO-classificatie uit 2004) binnen de 8 weken voorafgaand aan randomisatie:
 - a. Hooggradige Ta papillaire laesie(s)
 - b. Hooggradige of laaggradige T1 papillaire laesie(s) (biopt moet bewijs van de muscularis propria bevatten)
 - c. CIS, met of zonder Ta of T1 papillaire tumor(en) van welke graad dan ook
4. Alle zichtbare en reseceerbare papillaire laesies zijn verwijderd met TURBT in de 8 weken voorafgaand aan randomisatie.
5. Beschikbaar voor de duur van het onderzoek inclusief follow-up (ongeveer 36 maanden).
6. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status graad 2 of minder.

7. Geen bewijs van urotheelcarcinoom met betrokkenheid van de hogere urinewegen of de urethra (bevestigd met extravesicaal onderzoek dat radiologische beeldvorming en/of biopsie kan inhouden) in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie:

a. Als eerder onderzoek langer dan 6 maanden voorafgaand aan randomisatie heeft plaatsgevonden, dient het extravesicale onderzoek vóór randomisatie te worden herhaald om geschiktheid vast te stellen.

8. Proefpersonen (mannen en vrouwen) die kinderen kunnen verwekken c.q. krijgen (inclusief vrouwelijke proefpersonen die korter dan 1 jaar postmenopauzaal zijn) moeten tijdens het onderzoek bereid zijn tot toepassing van effectieve anticonceptie (als gedefinieerd door de onderzoeker), en bereid en in staat zijn de anticonceptie gedurende 30 dagen na hun laatste dosis onderzoeksmedicatie voort te zetten.

9. In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Huidige of voorgeschiedenis van spierinvasieve blaastumor.
2. Huidige of voorgeschiedenis van lymfklierpositieve en/of gemetastaseerde blaastumoren.
3. Huidig bewijs van een zuiver plaveiselcelcarcinoom, zuiver adenocarcinoom of zuiver ongedifferentieerd carcinoom van de blaas.
4. Krijgt momenteel systemische antikankertherapie (cytotoxica/cytostatica of immuuntherapie).
5. Krijgt momenteel een verboden therapie (zie 10.2.1, verboden therapieën).
6. Huidige of voorgeschiedenis van systemische lupus erythematoses.
7. Systemische immuuntherapie in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie (zie 10.2.1 verboden therapieën).
8. Behandeling met een onderzoeksmiddel in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke van de twee de langste is) voorafgaand aan randomisatie.
9. In de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie behandeld met een intravesicaal chemotherapeutikum, met uitzondering van een enkelvoudige perioperatieve dosis van een chemotherapeutikum onmiddellijk na TURBT.
10. Eerder behandeld met EN3348 (MCC) of een andere mycobacteriële celwandcomposiet of een ander mycobacterieel celwandpreparaat.
11. Refractair voor mitomycin-C (falen in het bereiken van de tumorvrije status na een minimaal 6 weken durende inductiekuur mitomycin-C).
12. Contra-indicatie voor mitomycin-C.
13. Onbehandelde urineweg- of blaasinfectie.
14. Absoluut aantal neutrofielen $<1000/\mu\text{l}$ en hemoglobine $<10 \text{ g/dl}$.
15. Voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte zoals myocardinfarct in de afgelopen 3 maanden, instabiele angina pectoris, congestief hartfalen (NYHA-klasse III of IV) of ongereguleerde cardiale aritmie.
16. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.
17. Congenitale of verworven immunodeficiëntie.

18. Heeft momenteel of heeft een voorgeschiedenis van gedocumenteerde of vermoedelijke maligniteit van een orgaansysteem (gediagnosticeerd, behandeld of onbehandeld) in de voorgaande 5 jaar (met uitzondering van gelokaliseerd overgangscelcarcinoom van de ureter dat behandeld is met ureterectomie of nefro-ureterectomie, adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of asymptomatische niet-gemetastaseerde prostaatkanker die eerder met succes behandeld is, momenteel onder actieve controle is of alleen met hormoontherapie wordt behandeld).
19. Blaascontractuur of een voorgeschiedenis van onvermogen om het instillaat minimaal 1 uur in te houden, zelfs met premedicatie.
20. Verdraagt geen intravesicale toediening of intravesicale chirurgische manipulatie (cystoscopie of biopsie).
21. Klinisch significante infectie.
22. Iedere medische of psychische aandoening waardoor de deelnemer naar de mening van de onderzoeker niet in staat is zich aan het protocol te houden of het onderzoek volgens protocol te voltooien.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	08-02-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam:	EN3348/MCC - Mycobacterial cell wall-DNA complex (MCC)
Generieke naam:	MCC
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mitomycine C
Generieke naam:	Mitomycine C
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-003496-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01200992
CCMO	NL38103.091.11