

Behandeling van hooggradig niet-spierinvasief blaascarcinoom (NIMBC) met standaard aantal en standaard dosis BCG blaasspoelingen versus gereduceerd aantal BCG blaasspoelingen met standaard dosis. Een Europese Associatie voor Urologie Onderzoeksstichting gerandomiseerde Fase 3 klinische trial.

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om te bepalen of een verminderd aantal BCG blaasspoelingen niet inferieur is aan het standaard aantal en dosis intravesicale BCG behandeling bij patiënten met een hooggradig NMIBC. Het primaire eindpunt voor de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45214

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIMBUS

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Hooggradig niet-spieerinvasief blaascarcinoom, kwaadaardig gezwel van de blaas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Association of Urology

Overige ondersteuning: EAU Research Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bacillus Calmette-Guérin, Effectiviteit en veiligheid, Intravesicale instillatie, Niet-spieerinvasief blaascarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt is de duur tot eerste recidief.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- aantal en gradering recidief tumoren
- progressie van de ziekte naar een hoger stadium (T2 of hoger)
- incidentie en ernst van bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intravesicale instillatie van BCG is een algemeen aanvaarde strategie om een recidief van niet-spieerinvasieve blaaskanker te voorkomen. Het meest gangbare behandelingsschema is inductie van BCG: weken 1 tot en met 6 plus onderhoud (weken 1,2,3) op maand 3,6 en 12, maar het is onbekend hoeveel instillaties (blaasspoelingen) in werkelijkheid nodig zijn. Wetenschappelijk bewijs steunt de hypothese dat na een eerste sensibilisatie voor BCG het aantal blaasspoelingen verminderd kan worden met behoud van een adequate immuunresponse met als mogelijk gevolg een vergelijkbare klinische werkzaamheid en minder bijwerkingen en kosten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om te bepalen of een verminderd aantal BCG blaasspoelingen niet inferieur is aan het standaard aantal en dosis intravesicale BCG behandeling bij patiënten met een hooggradig NMIBC. Het primaire eindpunt voor de inferioriteit analyse is de duur tot het eerste recidief.

De secundaire doelen zijn om te bepalen of a) het aantal en de graad van de recidieven, b) de progressie van de ziekte naar een hoger stadium (T2 of hoger) en c) veiligheid, met name de aanwezigheid van behandeling-gerelateerde toxiciteit > graad 2, verschillen tussen de twee studie-armen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, parallelgroep, niet-geblindeerde trial met als doel de werkzaamheid en veiligheid van twee verschillende adjuvante behandelingsschema's te vergelijken:

1) Inductie cyclus BCG-volledige dosis; weken 1 tot en met 6 plus onderhoudscycli op maand 3, 6 en 12 (wkn 1,2,3); totaal 15 standaard dosis BCG instillaties

2) Inductie cyclus BCG-standaard dosis (lagere frequentie); weken 1,2, en 6 plus onderhoudscycli op maand 3, 6 en 12 (1,3 wkn); totaal 9 standaard dosis BCG instillaties.

BCG intravesicale instillatie therapie is een geregistreerde adjuvante behandeling voor het voorkomen van een recidief van NMIBC en kan worden beschouwd als de standaardbehandeling voor het type patiënten gezocht voor deze trial. Voor elk individueel centrum, zal een van de twee lokaal beschikbare BCG-stammen in Nederland gebruikt worden: BCG Tice (OncoTICE) of BCG Medac (BCG-medac).

Indien hooggradig Ta aanwezig is in de initiële resectie:

a) patiënten komen in aanmerking voor het onderzoek mits spierweefsel aantoonbaar aanwezig is in het specimen en de hooggradige Ta is macroscopisch volledig verwijderd

b) de onderzoeker kan besluiten om een re-TUR uit te voeren waarbij een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) uitgevoerd te worden op de plek(ken) van de primaire tumor(en).

Bij hooggradig T1 in de initiële resectie dient een re-TUR uitgevoerd te worden waarbij een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) gebruikt dient te worden op de plek(ken) van de primaire tumor(en). Patiënten met histological detectie van laag-/hooggradig T1 in de re-TUR moeten een tweede re-TUR ondergaan waarbij een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) gebruikt dient te worden op de plek(ken) van de (primair) tumor(en)

Patiënten zonder laag-/hooggradig papillair T1 (histopathologisch bewezen) in

de re-TUR en/of re-re-TUR specimen komen in aanmerking voor het onderzoek. Re-TUR (of re-re-TUR) dienen binnen 4-8 weken na de initiële resectie (of re-TUR) uitgevoerd te worden.

Er wordt gestart met de behandeling volgens het gerandomiseerde behandelingschema 2 weken na en niet later dan 6 weken na de laatste resectie (re-TUR).

De eerste onderhoudstherapie moet 3 maanden (12 weken) na de laatste instillatie van de inductie BCG-cyclus (week 6) en vervolgens 6 maanden (24 weken) en 12 maanden (48 weken) na de laatste instillatie van de inductie BCG cyclus worden gegeven. Standaard dosis instillaties vindt plaats met 1 flacon van BCG. De wekelijkse BCG instillaties tijdens de inductie- en het onderhoudscycli moeten worden uitgevoerd binnen 7 ± 2 dagen. Follow up cystoscopie en - cytologie zal op de standaard wijze worden gedaan om de 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar en om de 6 maanden van het derde tot en met het vijfde jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen na randomisatie een van de volgende behandelingsschemas: 1) Inductie cyclus BCG-volledige dosis; weken 1 tot en met 6 plus onderhoudscycli op maand 3, 6 en 12 (wkn 1,2,3); totaal 15 standaard dosis BCG instillaties 2) Inductie cyclus BCG-standaard dosis (lagere frequentie); weken 1,2, en 6 plus onderhoudscycli op maand 3, 6 en 12 (1,3 wkn); totaal 9 standaard dosis BCG instillaties.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's van deelname aan dit onderzoek zijn minimaal en worden beschouwd als acceptabel. Het aantal ziekenhuisbezoeken is gelijk aan (standaard aantal BCG blaasspoelingen) of minder dan (verminderd aantal BCG blaasspoelingen) wat aan andere patiënten met een dezelfde type aandoening zou worden voorgesteld. Extra zijn de vragenlijsten naar plasklachten en de kwaliteit van leven die ingevuld dienen te worden.

Een potentieel voordeel is dat bijwerkingen, zowel in kwantiteit en kwaliteit, naar verwachting minder zullen zijn in de verlaagde frequentie studie-arm in vergelijking met de standaard frequentie studie-arm. Het risico t.a.v. de verwachte effectiviteit van de behandeling is gering en wordt als acceptabel beschouwd. Er vinden geen extra chirurgische procedures, laboratorium en radiologische evaluaties plaats; het monitoren van een eventuele recidief of progressie van de ziekte worden uitgevoerd volgens de standaard praktijk of naar inzicht van de onderzoekers.

Voor de optionele sub-studies is er iets meer belasting (het verzamelen van urine en het geven van bloed). De risico's zijn verwaarloosbaar klein. (Zie ook F6)

Contactpersonen

Publiek

European Association of Urology

Mr. E.N. Van Kleffensstraat 5
Arnhem 6842 CV
NL

Wetenschappelijk

European Association of Urology

Mr. E.N. Van Kleffensstraat 5
Arnhem 6842 CV
NL

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)

1. Aanwezigheid van hooggradig (Ta-T1) papillair urotheelcarcinoom van de blaas met of zonder CIS.
 - 1.1. Primaire tumoren of tumorrecidief.
 - 1.2. Een of meerdere tumoren.
- 2a) Indien hooggradig Ta aanwezig is in de initiële resectie kan de onderzoeker besluiten om een re-TUR uit te voeren. Bij de initiële resectie of re-TUR dient een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) uitgevoerd te worden op de

plek(ken) van de (primaire) tumor(en).

2b. Indien een hooggradig T1 in de initiële resectie aanwezig is, dient er binnen 4-8 weken een re-TUR uitgevoerd te worden waarbij een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) gebruikt dient te worden op de plek(ken) van de primaire tumor(en).

3. Bij histologische detectie van laag-/hooggradig T1 in de re-TUR, dient een re-re-TUR uitgevoerd te worden waarbij een diepe resectie of "cold cup biopsy" (diep genoeg om spierweefsel te verkrijgen) gebruikt dient te worden op de plek(ken) van de primaire tumor.

4. Histopathologisch bewezen afwezigheid van laag-/hooggradig papillair T1 in de re-TUR en/of re-re-TUR specimen

5. Alle zichtbare papillaire tumoren moeten volledig verwijderd zijn door resectie.

6. Mannelijke deelnemers dienen gedurende een week na behandeling met BCG een condoom te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben en maatregelen te treffen om een zwangerschap

te voorkomen vanaf 30 dagen voor de eerste behandeling tot 3 maanden na de laatste behandeling.

7. Gesigneerd en gedateerd informed consent-formulier.

8. Medische conditie patiënt is goed genoeg om BCG blaasspoelingen te ontvangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere blaasspoeling(en) met BCG.

2. Aanwezigheid van primaire CIS.

3. Aanwezigheid van histopathologisch bewezen spier-invasieve urotheelcarcinoom van de blaas in chirurgische specimen tijdens de eerste TUR of re-TUR.

4. Aanwezigheid van tumoren in bovenste urinewegen of urethra prostaat.

5. Aanwezigheid van andere histologische type tumoren dan urotheelcarcinoom tijdens de eerste of tweede resectie.

6. Aanwezigheid van andere maligniteiten in de laatste 5 jaar anders dan basale celcarcinoom van de huid of gelokaliseerde prostaatkanker in actieve opvolging ("active surveillancë")

7. Aanwezigheid van zwangerschap of borstvoeding.

8. Aanwezigheid van actieve tuberculose, elke vorm van immunodeficiëntie (bijv. HIV + serologie, transplantatie ontvangers) en/of andere contraindicatie BCG therapie.

9. Patiënten die in de laatste drie maanden voor randomisatie systemische cytostatica of multi-intstallatie intravesicale chemotherapie hebben ontvangen. Vroeg-postoperatieve (binnen 6 uur na resectie) enkelvoudige dosis chemotherapie is toegestaan na de eerste resectie. Deze mag echter niet worden gegeven na de re-TUR bij een patiënt die mogelijk geschikt is voor deelname aan de studie.

10. Patiënten met oncontroleerbare UTI.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-12-2013
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bacille Calmette Guérin vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2010-019181-91-NL

NL49845.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-03-2020

Datum resultaten gemeld: 30-06-2021

Totaal aantal deelnemers: 111

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

11-06-2021