

Bewijs van concept en farmacologisch fase 0 cross-over onderzoek met gecontroleerde afgifte van capecitabine (ModraCape001)

Gepubliceerd: 26-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De primaire doelstelling is het bepalen van de plasmafarmacokinetische eigenschappen van ModraCape001 en deze te vergelijken met het farmacokinetische profiel van Xeloda®. Secundaire doelen zijn: • Bepalen van de AUC in bloedplasma van capecitabine en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37961

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N10CRC farmacologisch fase 0 cross-over onderzoek met ModraCape001

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI-AVL)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bewijs van concept, capecitabine, fase 0, gecontroleerde afgifte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen zijn:

farmacokinetische parameters (Cmax, Tmax, t*, AUC0-t, AUCinf, MRT, Vd en Cl)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

- AUC van capecitabine, 5-dFCR, 5-dFUR en 5-FU;
- AUC van de intracellulaire metabolieten: FUMP, FUDP, FUTP, FdUMP, FdUDP en FdUTP;
- Enzymactiviteit van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in PBMCs;
- Preliminaire veiligheid (NCI CTCAE criteria versie 4)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Capecitabine (Xeloda®) is een oraal toegediend chemotherapeutikum dat wordt gebruikt bij de behandeling van kanker. Capecitabine is een pro-drug van het bekende en veel gebruikte cytostaticum 5-fluorouracil (5-FU). Echter, 5-FU kan uitsluitend intraveneus (IV) worden toegediend. Capecitabine is geregistreerd door de US Food and Drug Administration (FDA) in 1998 voor de behandeling van vrouwen met gevorderd mammacarcinoom. De European Medicine Agency (EMA) registreerde capecitabine in 2001 voor gebruik binnen de Europese Unie (EU) met inbegrip van Nederland. Tegenwoordig wordt capecitabine toegepast bij de volgende indicaties: adjuvante behandeling bij patiënten die geopereerd zijn

aan stadium III (stadium Dukes* C) coloncarcinoom, eerstelijns monotherapie van gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in combinatie met docetaxel bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde mammacarcinoom na falen van een chemotherapie die een anthracyclinederivaat bevat, als eerstelijns behandeling in combinatie met een platina-verbinding bij gevorderd maagcarcinoom en als monotherapie bij gevorderd mammacarcinoom na het falen van taxanen en chemotherapie die een anthracycline bevat of indien verdere behandeling met anthracyclinen niet is aangewezen.

In Nederland is het aantal voorschriften van capecitabine gestegen gedurende de laatste jaren. In 2005 werd capecitabine 31.000 keer voorgeschreven en in 2009 is dit aantal verder toegenomen tot bijna 67.000 voorschriften.

Wanneer capecitabine tweemaal daags wordt toegediend, bereikt het de maximale plasma concentratie na circa 1,5 uur (Tmax). Het drie-stappen metabolisme is snel en volgt het farmacokinetische profiel van capecitabine. Om die reden wordt 5-FU snel geklaard en is het na circa 6 uur niet meer aantoonbaar. Dit schema laat een hiaat zien in de blootstelling van ongeveer 6 uur tot aan de volgende gift. Om die reden is een nieuwe orale toedieningsvorm van capecitabine, ModraCape001, ontwikkeld. Deze nieuwe tabletten geven capecitabine in vitro af in ongeveer 18 uur, in plaats van 45 minuten. Dit geeft een constantere blootstelling aan 5-FU. Bovendien is ModraCape001 ontwikkeld met minimale hoeveelheden van farmaceutische hulpstoffen: ongeveer 20% minder dan Xeloda®.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het bepalen van de plasmafarmacokinetische eigenschappen van ModraCape001 en deze te vergelijken met het farmacokinetische profiel van Xeloda®.

Secundaire doelen zijn:

- Bepalen van de AUC in bloedplasma van capecitabine en de metabolieten 5-dFCR, 5-dFUR en 5-FU;
- Bepalen van de intracellulaire farmacokinetiek van 5-FU-nucleotiden tijdens therapie met capecitabine;
- Bepalen van de enzymactiviteit van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs);
- Onderzoeken van de preliminaire veiligheid en tolereerbaarheid van ModraCape001.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-centrum, open-label, bewijs van concept en farmacologisch fase 0 cross-over onderzoek waarbij een nieuwe orale formulering van capecitabine, ModraCape001, zal worden onderzocht bij patiënten die mogelijk responderen op behandeling met capecitabine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een bewijs van concept en farmacologisch fase 0 cross-over onderzoek waarbij de nieuwe orale formulering van capecitabine, ModraCape001, zal worden onderzocht. Het primaire eindpunt is het bepalen van het farmacokinetische profiel van ModraCape001 en deze te vergelijken met de farmacokinetische eigenschappen van Xeloda®. Hiertoe zullen patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor ongeveer drie dagen. Op dag 1 krijgen zij één dosis van 1000 mg Xeloda® om ongeveer 09:00 uur. Na inname wordt er bloed afgenomen gedurende de daaropvolgende 12 uur om de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) te bepalen. Op dag twee krijgen de patiënten één dosis van 1000 mg ModraCape001 om ongeveer 9:00 uur en zal gedurende de daaropvolgende 33 uur bloed worden afgenomen voor farmacokinetiek. Na de laatste bloedafname wordt de patiënt uit het ziekenhuis ontslagen. Vanwege de veiligheid wordt één week later een vervolgspraak gemaakt. Als verdere opvolging niet nodig wordt geacht, wordt de patiënt off-study verklaard. Verdere behandeling wordt dan in het belang van de patiënt besproken met de behandelend arts. Het bewijs van concept is bereikt wanneer de gemiddelde AUC van capecitabine na inname van ModraCape001 $\geq 50\%$ van de gemiddelde AUC van capecitabine is na inname van Xeloda®. Bovendien moet de gemiddelde AUC van capecitabine tot 2 uur na inname (AUC₀₋₂) van ModraCape001 $< 50\%$ dan bij Xeloda®. Dit laatste geeft aan dat ModraCape001 daadwerkelijk capecitabine gecontroleerd afgeeft. Als aan deze voorwaarden niet wordt voldaan dan zal ModraCape001 niet verder worden ontwikkeld.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor drie dagen. Tijdens deze opname wordt bloed afgenomen voor farmacokinetiek en farmacodynamiek. Er wordt ongeveer 300 ml bloed afgenomen, plus bloed voor farmacogenetica, hematologie en serumchemie.

Patiënten lopen het risico bijwerkingen te ervaren die gerelateerd zijn aan het gebruik van capecitabine.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

Histologisch of cytologisch bewijs van kanker; patiënten die mogelijk voordeel hebben van een behandeling met capecitabine, bijvoorbeeld, darm-, borst-, ACUP, pancreas- of maagkanker; leeftijd ≥ 18 jaar; WHO performance status van 0, 1 of 2; in staat en bereid om schriftelijke toestemming te verlenen, in staat en bereid om bloedafnames te ondergaan voor PK en biomarkers (BM); levensverwachting ≥ 3 maanden; in staat en bereid om orale medicatie te slikken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie op basis van DPYD mutatieanalyse (DPYD*2A); darmobstructies of motiliteitsstoornissen die mogelijk invloed kunnen hebben op geneesmiddelabsorptie; huidige deelname of voorafgaande deelname aan een studie met studiemedicatie en/of radiotherapie binnen 21 dagen na het ontvangen van de eerste dosis van de studiemedicatie. (Palliatieve, beperkte bestraling van 1 x 8 Gy voor pijnbestrijding is toegestaan); eerdere stamcel- of beenmergtransplantatie; Gebruik van een geneesmiddel of complementair alternatief medicijn die kan interfereren met het metabolisme van

capecitabine en/of 5-FU, zoals: acenocoumarol, allopurinol, foliumzuur (vitamine B11), folinezuur, interferon alfa, metronidazol, fenprocoumon, fenytoïne, sorivudine (en analoga) en warfarine; Vooraf bestaande neuropathie > graad 1; Onopgeloste (> graad 1) toxiciteit van voorgaande chemotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2011
Aantal proefpersonen:	39
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	capecitabine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-023541-30-NL
CCMO	NL34431.031.11