

Fase I farmacologische studie met continu en intermitterend capecitabine chronotherapie

Gepubliceerd: 01-04-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primair doel is het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosering (MTD), dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) en een optimale dosering voor verder onderzoek met continu en intermitterende chronotherapie met capecitabine. Secundaire doelen zijn:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40756

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N14CCT

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: biomarker, capecitabine, chronotherapie, fase 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vast stellen van de maximaal tolereerbare dosering (MTD), dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) en een optimale dosering voor verder onderzoek met continu en intermitterende chronotherapie met capecitabine bij patiënten met kanker.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

De farmacokinetiek (PK) in bloedplasma van capecitabine en de metabolieten 5-dFCR, 5-dFUR, 5-FU en FBAL;

De inter- en intrapatiënt variatie in capecitabine PK;

De farmacodynamiek (PD) bij capecitabine door circadiane enzymactiviteit van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) te bepalen in perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en tevens in plasma;

De farmacodynamiek (PD) bij capecitabine door circadiane enzymactiviteit van thymidylate syntase (TS) te bepalen in PBMCs;

De enzymactiviteit van van thymidine fosforylase (TP) in PBMCs;

De relatie tussen PK en PD kunnen beschrijven;

De preliminaire anti-tumor activiteit van capecitabine chronotherapie;

De associatie van DPD en TS polymorphismen is in relatie tot capecitabine therapie en enzymactiviteiten van DPD en TS;

De intracellulaire farmacokinetiek van 5-FU-nucleotiden tijdens therapie met

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Capecitabine is een oraal toegediend chemotherapeuticum 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 2012 is dit aantal verder toegenomen tot bijna 73.500 voorschriften.

Bij het huidige behandelingschema met capecitabine wordt er tweemaal daags, 's ochtends en in het begin van de avond een gelijke dosering van het geneesmiddel ingenomen. Eenmaal in het lichaam wordt capecitabine via 3-staps metabolisme, gekatalyseerd door de enzymen carboxyl esterase (CES), cytidine deaminase (CDA) en thymidine fosforylase (TP) omgezet tot 5-FU. Veel voorkomende bijwerkingen van capecitabine zijn diarree en hand-voet syndroom. Het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is verantwoordelijk voor de afbraak van 5-FU uit het lichaam. Ongeveer 80 procent van 5-FU wordt door DPD omgezet. 5-FU heeft zijn functie door het enzym thymidylate syntase (TS) te remmen, waardoor de kanker minder snel groeit.

Capecitabine behandeling is mogelijk veiliger als het wordt aangepast aan het circadiane ritme van DPD en TS activiteit. Echter, in het huidige behandelingschema wordt hier geen rekening gehouden met de verschillen in DPD en TS activiteit gedurende de dag. Uit eerder onderzoek is gebleken dat DPD activiteit gedurende de nacht ongeveer 60% hoger is dan overdag. Het metabolisme van 5-FU is dus waarschijnlijk ook sterk verhoogd gedurende de nacht. Het circadiane ritme van DPD heeft om deze reden waarschijnlijk een groot effect op de veiligheid en effectiviteit van capecitabine behandeling. In

eerdere studies is de veiligheid van capecitabine bepaald in continue (dag 1-21) en intermitterende (dag 1-14) doseringsschema's van 21 dagen. Echter, de circadiane ritmes in het 5-FU metabolisme zijn hierbij niet in ogenschouw genomen. Capecitabine chronotherapie, waarbij behandeling die afgestemd is op het circadiane ritme van DPD en TS activiteit, biedt mogelijk voordelen bij de behandeling met capecitabine.

Om deze reden willen we graag onderzoeken wat de haalbaarheid van capecitabine chronotherapie is in een fase I studie, voor zowel continue behandeling (dag 1-21) als intermitterende (dag 1-14). In beide schema's wordt capecitabine tweemaal daags ingenomen: om 9:00 uur en om 24:00 uur. De avonddosering van capecitabine is hoger om een chronotherapeutisch effect te verkrijgen.

Doel van het onderzoek

Primair doel is het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosering (MTD), dosis-limiterende toxiciteiten (DLTs) en een optimale dosering voor verder onderzoek met continu en intermitterende chronotherapie met capecitabine.

Secundaire doelen zijn:

Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) in bloedplasma van capecitabine en de metabolieten 5-dFCR, 5-dFUR, 5-FU en FBAL;

Het bepalen van de inter- en intrapatiënt variatie in capecitabine PK;

Het bepalen van de farmacodynamiek (PD) bij capecitabine door circadiane enzymactiviteit van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) te onderzoeken in perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) te bepalen en tevens de DPD activiteit in plasma;

Het bepalen van de farmacodynamiek (PD) bij capecitabine door circadiane enzymactiviteit van thymidylate syntase (TS) te bepalen in PBMCs;

Het bepalen van de enzymactiviteit van thymidine fosforylase (TP) in PBMCs;

Het bepalen van de relatie tussen capecitabine PK en PD;

Het bepalen van de preliminaire anti-tumor activiteit van capecitabine chronotherapie;

Het bepalen van de associatie van DPD en TS polymorphismen is in relatie tot capecitabine therapie en enzymactiviteiten van DPD en TS;

Het bepalen van de intracellulaire farmacokinetiek van 5-FU-nucleotiden tijdens therapie met capecitabine;

Onderzoeksopzet

Dit is een single-centrum, open-label, farmacologische, fase I, dosis-escalatie studie waarbij een nieuw behandelingschema met capecitabine zal worden onderzocht bij patiënten die mogelijk responderen op behandeling met capecitabine.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor twee dagen.

Tijdens deze opname wordt bloed afgenomen voor farmacokinetiek en farmacodynamiek. Er wordt ongeveer 270 ml bloed afgenomen voor onderzoek, 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, 2; in staat en bereid om schriftelijke toestemming te verlenen; in staat en bereid om bloedafnames voor farmacokinetiek en farmacodynamiek te ondergaan, ook 's nachts; levensverwachting ≥ 3 maanden; in staat en bereid om orale medicatie te slikken; geen radiotherapie gehad 3 weken voorafgaand aan de studie (behalve palliatieve radiotherapie); acceptabele laboratoriumwaarden; negatieve zwangerschapstest (in het geval van vrouwen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie op basis van DPYD mutatieanalyse (DPYD*2A en/of 2846A>T); Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; 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 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 analogen) en warfarine, magnesiumoxide en aluminiumhydroxide mogen alleen tussen 12:00 en 18:00 uur ingenomen worden; Vooraf bestaande neuropathie $>$ graad 1; Onopgeloste ($>$ graad 1) toxiciteit van voorgaande chemotherapie; Patiënten die bekend zijn met alcoholisme, drugs verslaving en/of andere psychotische aandoeningen die niet beschikbaar zijn voor adequate follow-up; Bekende overgevoeligheid voor capecitabine(-analogen); Ongecontroleerde infectieziekten (zoals HIV-1 of HIV-2 type patiënten); Patiënten met hepatitis B of C; Patiënten met cerebrale of leptomeningeale metastasen; Bewijs van andere ziekten die mogelijk gevaarlijk zijn bij het gebruik van capecitabine; Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die niet bereid zijn de aanbevolen anticonceptiva te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 23-07-2014
Aantal proefpersonen: 42
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Xeloda
Generieke naam: capecitabine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24089

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000889-22-NL
CCMO	NL48425.031.14
OMON	NL-OMON24089

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 23-11-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

07-05-2020