

Veiligheid, haalbaarheid en kosten-effectiviteit van geïndividualiseerd doseren op basis van genotypering bij fluoropyrimidines

Gepubliceerd: 18-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel is om vast te stellen of het aantal gevallen van ernstige toxiciteit (CTC-graad 3 tot 5) dat is geassocieerd met fluoropyrimidinebehandeling significant kan worden verminderd door geïndividualiseerd doseren van fluoropyrimidines...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45080

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geïndividualiseerd doseren dmv genotypering bij fluoropyrimidines (M14DPD)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

darmkanker, Kanker (borstkanker, maagkanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Alpe d'HuZes/KWF-fonds;ademtest wordt gefinancierd door

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-fluorouracil, capecitabine, dihydropyrimidine dehydrogenase, genotyperen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van ernstige behandelingsgerelateerde toxiciteit (CTC graad 3 tot 5) in patiënten die DPYD varianten dragen, in vergelijking met wildtype patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten van de studie zijn kosteneffectiviteit, beoordeling van de farmacokinetiek en DPD-enzymactiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De groep van fluoropyrimidinegeneesmiddelen bestaande uit 5-fluoruracil (5-FU) en capecitabine is standaard in de behandeling van borstkanker, colorectaal carcinoom en maagkanker. Er is overvloedig bewijs dat variatie in activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (wordt gecodeerd door het gen DPYD) dat betrokken is bij het metabolisme van fluoropyrimidines, klinisch significante verschillen in gevoeligheid voor de toxische effecten van 5-FU en capecitabine veroorzaakt. DPD-deficiëntie treedt op in 5% van de populatie en is geassocieerd met het risico van ernstige, potentieel dodelijke toxiciteit. Dosisaanpassen op basis van genotypering is technisch en logistiek mogelijk, maar is nog niet uniform geïmplementeerd als standaard in de zorg, omdat het effect op de patiëntveiligheid en de kosteneffectiviteit onvoldoende bestudeerd zijn. Ook dosisaanpassen op basis van fenotypering is nog niet routinematig geïmplementeerd in de klinische praktijk, vanwege onvoldoende bewijs voor klinische validiteit en utiliteit, bio-analytische, logistieke en financiële oorzaken.

In deze studie zal onderzocht worden of doseren op basis van genotypering en fenotypering de patiëntveiligheid verbetert. Er wordt verwacht dat het

aanpassen van de fluoropyrimidinetherapie op basis van het genotype en/of fenotype van de patient de veiligheid verbetert en de kosten voor de behandeling vermindert door het verlagen van de behandelingsgerelateerde toxiciteit en zal dus de standaard in de zorg veranderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om vast te stellen of het aantal gevallen van ernstige toxiciteit (CTC-graad 3 tot 5) dat is geassocieerd met fluoropyrimidinebehandeling significant kan worden verminderd door geïndividualiseerd doseren van fluoropyrimidines gebaseerd op een genotypische bepaling van DPD-deficiëntie voor start van de behandeling.

Secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- vaststellen of geïndividualiseerd doseren van fluoropyrimidines gebaseerd op een genotypische bepaling van DPD-deficiëntie kosteneffectief is
- de toegevoegde waarde vaststellen van een array-gebaseerde screening van additionele verminderde activiteit-DPYD-allelen, door het vaststellen van associaties tussen deze varianten en het voorkomen van ernstige fluoropyrimidine-geïnduceerde toxiciteit
- het vaststellen van het farmacokinetisch profiel van capecitabine en 5-FU in DPD-deficiënte patiënten (patiënten die variant DPYD-allelen dragen) die een gereduceerde dosis van deze geneesmiddelen krijgen
- het vaststellen van de klinische sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van fenotyperings-gebaseerd screenen met behulp van de DHU/U-ratio
- het vaststellen van de klinische sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van fenotyperings-gebaseerd screenen met behulp van de uracil belastingstest
- het vaststellen van de klinische sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van fenotyperings-gebaseerd screenen met behulp van de uracil ademtest

Onderzoeksopzet

De studie zal een duur hebben van ongeveer 24 maanden en rond de 1250 patiënten zullen worden geïnccludeerd. In deze studie zal prospectieve screening voor vier "single nucleotide polymorphisms" (SNPS) in het gen DPYD (DPYD*2A, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3 and DPYD*13) worden uitgevoerd met gebruik van gevalideerde "real-time polymerase chain reaction" (PCR) assays. Patiënten met een SNP in DPYD zullen worden behandeld met een 25-50% gereduceerde startdosering, afhankelijk van welke SNP aanwezig is. De dosis zal in volgende cycli afhankelijk van het optreden van bijwerkingen worden opgehoogd, om een maximale veilige blootstelling te verkrijgen.

Patiënten zullen worden gevolgd voor toxiciteit gedurende de hele behandelingsperiode. De kosten-effectiviteit van het genotyperingsgericht

doseren zal worden berekend.

Naast het genotyperen zal in alle patiënten het DPD-fenotype worden bepaald door het meten van de endogene dihydrouracil/uracil (DHU/U) ratio voor start van de behandeling, met als doel het onderzoeken of fenotyperingsgericht doseren de patiëntenveiligheid verder kan verbeteren. In een subgroep van patiënten zullen ook andere fenotyperingsmethoden worden onderzocht: het meten van de plasmaspiegels van uracil na toediening van een uraciltestdosis en een uracilademtest na een dosis [2-13C]-gelabeld uracil. Om deze testen te valideren, zullen deze fenotyperingsresultaten worden vergeleken met de resultaten van een DPD-activiteitsassay (die de DPD-enzymactiviteit meet in mononucleaire cellen in perifeer bloed). Deze assay wordt gezien als de gouden standaard bij het bepalen van het DPD-fenotype.

De resultaten van de fenotyperingstesten worden aan het eind van de studie geëvalueerd en zullen de basis zijn voor een vervolgstudie. In deze volgende studie zal de gecombineerde toepassing van een prospectieve genotyperings- en fenotyperingsgebaseerde DPD-screening worden onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie zal bestaan uit het aanpassen van de dosering fluoropyrimidine bij patiënten die heterozygoot zijn voor een polymorfisme in DPD. De mate van dosisverlaging is afhankelijk van de gevonden SNP. Voor DPYD*2A en DPYD*13 zal dit een dosisverlaging van 50% zijn en voor c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 een verlaging van 25%.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames vinden plaats bij alle deelnemende patiënten om het genotype en de DHU/U-ratio te bepalen, voor start van de fluoropyrimidinetherapie.

Farmacokinetische analyses zullen worden gedaan bij een subgroep van patiënten (alle patiënten die een SNP in DPYD dragen). Hiervoor is hospitalisatie gedurende 9 uur nodig bloedafnames op 9 (voor capecitabine en 5-FU bolusinjectie) of 11 (voor 5-FU continue infusie) tijdstippen zullen worden gedaan.

In een subgroep van 15 patiënten wordt de endogene DHU/U-ratio op verschillende tijdstippen bepaald. Hiervoor zullen bloedafnames worden gedaan op 9 tijdstippen en hospitalisatie voor 9 uur is nodig.

De uracilbelastingstest en ademtest zullen worden uitgevoerd bij een subgroep van patiënten (ongeveer 260). Voor de uracilbelastingstest moeten patiënten een uracilsuspensie innemen waarbij hospitalisatie voor ongeveer 3 uur nodig is en bloedsamples op 2 tijdstippen worden verzameld. Voor de uracilademtest moet een orale drank van [2-13C]-uracil worden ingenomen en worden 2 ademsamples en 2 bloedsamples verzameld (hospitalisatie voor ongeveer 1 uur is nodig). Bij deze patiënten die deze twee fenotyperingsassays ondergaan, vindt ook een extra bloedafname plaats voor de bepaling van de DPD-enzymactiviteit.

Omdat de dosering van de fluoropyrimidine wordt verlaagd bij patiënten die een SNP in DPYD hebben, is er een klein risico op onderdosering bij deze patiënten.

Dit risico zal heel klein zijn, omdat dosisescalatie op geleide van tolerantie plaatsvindt na de eerste twee cycli.

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)

1. Pathologisch bevestigde maligniteit waarvoor behandeling met een fluorpyrimidine in het belang van de patiënt wordt geacht
2. WHO-prestatiestatus van 0, 1 of 2

3. Levensverwachting van tenminste 12 weken
4. In staat om orale medicatie te slikken en binnen te houden
5. In staat en bereid om bloedafnames te ondergaan voor farmacogenetische en fenotyperings-analyse; Alleen voor subgroep:
6. In staat en bereid om bloedafnames en ademafnames te ondergaan op verschillende tijdstippen
7. In staat en bereid om uracil in te nemen voor de testdosis-assay.
8. In staat en bereid om [2-13C]-gelabeld uracil in te nemen voor de ademtest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met fluoropyrimidines
2. Patiënten met een bekend drugsmisbruik, psychotische aandoeningen, en/of andere ziekten waarvan verwacht wordt te interfereren met de studie of de veiligheid van de patiënt
3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
4. Zowel mannen als vrouwen van vruchtbare leeftijd die weigeren adequate contraceptieve methoden te gebruiken
5. Patiënten met een homozygoot polymorf genotype of een samengesteld heterozygous polymorf genotype voor DPYD.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-04-2015

Aantal proefpersonen: 1250

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
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	EUCTR2014-005064-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02324452
CCMO	NL51410.031.14