

# Een prospectieve, multicenter, observationele studie om schadelijke nieuwe varianten van het DPYD gen in patiënten van niet-Westerse afkomst te identificeren \* De DPYD-NOW studie

Gepubliceerd: 04-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel is om nieuwe varianten in het DPYD gen in patiënten van niet-Westerse komaf die gerelateerd zijn aan ontwikkelen van ernstige (graad \* 3) toxiciteit bij behandeling met fluoropyrimidines te identificeren. Secundaire doelen: \* Bepalen...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49023

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Indentificeren DPYD varianten bij patiënten van niet-Westerse komaf

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

darmkanker, Kanker (borstkanker, maagkanker)

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Stichting Fonds Oncologie Holland (SFOH)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** DPYD, Ethniciteit, Fluoropyrimidines, Genotyperen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het identificeren van nieuwe varianten in het DPYD gen in patiënten van niet-westerse komaf die geassocieerd zijn met het ontwikkelen van ernstige (graad  $\geq 3$  CTCAE 5.0) fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit en een gereduceerde DPD enzymactiviteit in PBMCs.

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Bepalen van de invloed van nieuwe varianten in het DPYD gen op de variatie in de DPD enzymactiviteit gemeten in PBMCs
- \* Het vermogen van de DPYD-varifier om te voorspellen of nieuwe varianten in het DPYD gen schadelijk zijn
- \* Frequentie van de gevonden DPYD varianten per ethniciteit
- \* Exploratie van extra genen gerelateerd aan ernstige fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De groep van fluoropyrimidinegeneesmiddelen, bestaande uit en capecitabine, is

standaard in de behandeling van borstkanker, colorectaal carcinoom en maagkanker. Er is overvloedig bewijs dat variatie in activiteit van het enzym 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. Een deficiëntie van het DPD enzym komt bij ongeveer 5% van de populatie en is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit. Onze onderzoeksgroep heeft aangetoond dat het preventief genotyperen op 4 DPYD varianten (DPYD\*2A, c.2846A>T, c.1236G>A and 1679T>G) en dosis-individualiseren op basis van hiervan leidt tot significant minder ernstige toxiciteit. Echter is er recent aangetoond dat deze 4 DPYD varianten niet voorspellend zijn voor het ontwikkelen van ernstige toxiciteit bij patiënten van niet-Westerse komaf. Een groot gedeelte van de nederlandse bevolking is van niet-Westerse afkomst. De vijf grootste groepen in Nederland zijn van Turkse (397.000), Marokkaanse (386.000), Indonesische (366.800), Surinaamse (349.000) en Antilliaanse (151.000) afkomst. Deze groepen dragen hoogst waarschijnlijk andere DPYD varianten met zich mee dan de 4 varianten waarop nu wordt gescreend. Dit kan resulteren in het niet detecteren van patiënten met een DPD-deficiëntie die behandeld worden met volledige dosis capecitabine of 5-FU. Dit kan leiden tot ernstige toxiciteit door het gebrek aan dosis-individualisatie in de populatie van patiënten van niet-Westerse komaf. Met deze studie bestuderen we welke varianten van het DPYD gen klinische relevantie hebben voor de populatie patiënten van niet-Westerse komaf woonachtig in Nederland. We verwachten bij 5-8% van deze populatie een (partiele) DPD-deficiëntie te vinden die de klaring van fluoropyrimidines significant beïnvloeden. Daarnaast verwachten we 5-10 nieuwe DPYD-varianten te vinden waarvan enkele geassocieerd zullen zijn met het ontwikkelen van ernstige toxiciteit. Nieuw ontdekte schadelijke DPYD varianten zouden kunnen worden toegevoegd aan het screeningspaneel. We verwachten dat het uitbreiden van het screeningspaneel zal leiden tot minder ernstige toxiciteit, ziekenhuisopnamen en verlaagd risico op overlijden en een betere kwaliteit van leven tijdens en na de behandeling met fluoropyrimidines.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel is om nieuwe varianten in het DPYD gen in patiënten van niet-Westerse komaf die gerelateerd zijn aan ontwikkelen van ernstige (graad \* 3) toxiciteit bij behandeling met fluoropyrimidines te identificeren

Secundaire doelen:

- \* Bepalen van de invloed van nieuwe varianten in het DPYD gen op de variatie in DPD enzymactiviteit gemeten in perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs)
- \* Bepalen van het vermogen van de DPYD-varifier om te voorspellen of nieuwe varianten in het DPYD gen schadelijk zijn.
- \* Bepalen van de frequenties van nieuwe varianten van het DPYD gen per etniciteit
- \* Onderzoeken van de relatie tussen genetische variaties in aanvullende genen

naast het DPYD gen en fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit.

## Onderzoeksopzet

De studie zal een duur hebben van ongeveer 24 maanden. Er zullen 600 patiënten geïnccludeerd worden. Dit is een prospectieve, multicenter, observationele studie, die uitgevoerd zal worden in aantal ziekenhuizen in Nederland. Het DPYD gen van patiënten van niet-westerse komaf zal worden gesequenced. Vervolgens zal deze data vergeleken worden met die van westerse patiënten uit de KWF/Alpe studie (n=1103) (NCT02324452). Verder zal de DPD enzymactiviteit in PBMCs bepaald worden in alle patiënten. Nieuwe DPYD varianten die geassocieerd zijn met een lage DPD enzym activiteit in PBMCs en het ontwikkel van ernstige (graad \* 3 CTCAE 5.0) toxiciteit zal worden geclassificeerd als schadelijk. Bij nieuwe DPYD varianten geassocieerd met een lage DPD enzymactiviteit maar waarbij geen ernstige toxiciteit wordt ontwikkeld, zullen extra testen worden uitgevoerd. Bij deze varianten zal de functionaliteit van DPD worden geëvalueerd met behulp van getransfecteerde cellen. Als deze testen ook aantonen dat deze varianten leiden tot een verlaagde DPD enzymactiviteit, zullen deze varianten ook geclassificeerd worden als schadelijk. Alle nieuw DPYD varianten die gevonden worden gedurende het sequencen zullen worden geanalyseerd met een in silico tool (DPYD-varifier) als een secundaire analyse om te voorspellen of een DPYD variant schadelijk is. Deze resultaten zullen gecorreleerd worden aan de DPD enzymactiviteit. Dit is een observationele studie, er zullen geen dosis modificaties worden toegepast.

## Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames vinden plaats bij alle deelnemende patienten om het DPYD gen te sequencen en DPD enzym activiteit te bepalen.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
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 waardoor behandeling met fluoropyrimidines geïndiceerd zijn
2. Patiënten moeten een niet-westerse afkomst hebben
3. Leeftijd  $\geq 18$
4. Patiënt moet vrijwillig en in staat zijn om een informed consent te tekenen
5. Patiënt moet voldoen aan WHO status van 0, 1 en 2
6. Patiënt dient een levensverwachting te hebben van minimaal 12 weken
7. Patiënt moet vrijwillig en in staat zijn om extra bloedafname te kunnen ondergaan voor studie gerelateerde analyses.
8. Adequate baseline patiënt karakteristieken (complete blood count, leverfunctie (waaronder serum bilirubine, AST, ALT en nierfunctie)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met fluoropyrimidines
2. Patiënten die bekend zijn met verslaving, psychotische stoornissen en/of met andere aandoeningen waarvan verwacht wordt dat deze interfereren met de studie of de patiënt zijn of haar veiligheid.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-11-2020

Aantal proefpersonen: 600

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-09-2020  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## 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             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL69669.058.19 |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-03-2022  
Totaal aantal deelnemers: 22