

Het meten van de geneesmiddelconcentratie van 5-FU in bloed voor het bepalen van de effectieve blootstelling aan 5-FU bij patiënten met lokaal gevorderd, operabel maagcarcinoom die worden behandeld met perioperatieve FLOT-kuren als chemotherapie

Gepubliceerd: 17-11-2022 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Primaire doel: Het bepalen van de populatie blootstelling (AUC) van 5-FU in FLOT kuren bij patiënten met maagcarcinoom. Secundaire doelstellingen:- Het bepalen van het percentage patiënten in een FLOT-behandelingschema dat therapeutische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51680

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THOMAS FU FLOT

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

maagcarcinoom, Maagkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Catharina-ziekenhuis

Overige ondersteuning: Afdeling ziekenhuisapothek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-FU, AUC, FLOT, maagcarcinoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Populatie blootstelling (AUC) van 5-FU en het percentage patienten dat de optimale AUC bereikt.

Secundaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen
- Correlatie tussen benodigde dosisverlagingen en 5-FU AUC
- Intra-individuele variatie in blootstelling aan 5-FU tussen de verschillende cycli
- Interindividuele variatie in blootstelling aan 5-FU

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Traditionele dosering van 5-FU is gebaseerd op lichaamsoppervlak en DPD-enzymactiviteit. Dosering op basis van BSA gaat echter gepaard met grote interindividuele variaties in de systemische blootstelling aan 5-FU en ook met door 5-FU geïnduceerde toxiciteit. In literatuur is bekend dat slechts 25% van de patiënten binnen het therapeutische gebied valt. In de traditionele

behandelingsregimes wordt een bolus van 400 mg/m² 5-FU gegeven, gevolgd door een dosis van 2400 mg/m² als een 46-uurs infuus. Het therapeutisch gebied van 5-FU in deze oudere regimes wordt bepaald door een streef-AUC van 20-30 mg*h/l. Daarentegen wordt 5-FU in het FLOT-regime toegediend zonder bolus en in een hoge dosis van 2600 mg/m² als een 24-uurs infusie. Dit betekent dat een vergelijkbare absolute dosis 5-FU wordt gegeven met FLOT en de oudere regimes, maar de wijze en duur van toediening verschillen. Op basis van deze toediening wordt verwacht dat het FLOT-regime zal resulteren in een ongeveer twee keer hogere steady-state-concentratie (C_{ss}), aangezien het wordt gegeven in een ongeveer twee keer kortere tijd (t). Op basis van deze farmacokinetische aannames zal de blootstelling aan 5-FU (AUC = C_{ss} x t) vergelijkbaar zijn tussen deze verschillende 5-FU-regimes. Daarom veronderstellen we dat het therapeutische gebied van 5-FU in FLOT vergelijkbaar zal zijn met de beoogde AUC van 20-30 mg*u/L in de oudere regimes. Net als bij de oudere behandelingsregimes, verwachten we dat een aanzienlijk deel van de patiënten zich buiten dit therapeutische venster zal bevinden. Om deze hypothese te testen, is het doel van deze studie om de blootstelling van de populatie aan 5-FU in het FLOT-behandelingsregime vast te stellen en om het percentage patiënten te bepalen dat binnen dit therapeutische gebied valt.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het bepalen van de populatie blootstelling (AUC) van 5-FU in FLOT kuren bij patiënten met maagcarcinoom.

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van het percentage patiënten in een FLOT-behandelingsschema dat therapeutische blootstelling van 5-FU bereikt, dat wordt gedefinieerd door een streef-AUC van 5-FU tussen 20 en 30 mg*h/l.
- Het bepalen van de frequentie en ernst van bijwerkingen bij blootstelling aan 5-FU onder, binnen en boven therapeutische blootstelling.
- Het bepalen van de correlatie tussen het percentage patiënten met FLOT kuren dat dosisverlaging van 5-FU nodig heeft en de hoogte van de AUC (bij subtherapeutische, therapeutische en supratherapeutische AUC van 5-FU).
- Het bepalen van de intra-individuele variatie in 5-FU blootstelling tussen de verschillende cycli door bloedmonsters te nemen in cycli 1, 2, 5 en 6
- Het bepalen van de interindividuele variatie in blootstelling aan 5-FU.

Explorerende doelstellingen:

- Het ontwikkelen van een farmacokinetisch populatiemodel van 5-FU om een **beter onderbouwde dosis van 5-FU te krijgen in de eerste cyclus voor toekomstige patiënten die met FLOT worden behandeld.
- Het bepalen of er een verschil is in AUC tussen pre- en postoperatieve FLOT kuren.
- Het bepalen van de correlatie tussen de endogene DPD-substraat plasma verhoudingen van DHU/U en DHT/T bij aanvang van de kuur met de farmacokinetiek van 5-FU in patiënten met lokaal gevorderde, operabel maagcarcinoom die worden

behandeld met perioperatieve FLOT kuren.

- Het bepalen van de intra-patiënt variatie in DHU/U- en DHT/T-ratio's in de loop van de tijd tijdens 5-FU-behandelingscycli in het FLOT-regime.

Onderzoeksopzet

Multicenter, niet-gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek om de blootstelling van de populatie aan 5-FU in het FLOT-regime vast te stellen en om het percentage patiënten te bepalen dat optimale blootstelling aan 5-FU bereikt .

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat verbonden is aan deelname aan deze klinische studie is laag. De patiënten krijgen reguliere FLOT kuren, wat de standaardbehandeling is bij lokaal gevorderd, operabel maagcarcinoom. Het verschil tussen de reguliere behandeling en dit onderzoek is dat er extra 5-FU-bloedafname nodig is om de therapeutische AUC vast te stellen. Het aantal bloedmonsters is ontworpen om de minimale hoeveelheid bloed te verzamelen die nodig is om de AUC van 5-FU nauwkeurig en volledig te berekenen en om het farmacokinetische 5-FU model te ontwikkelen.

In de toekomst zal deze studie ten goede komen aan alle patiënten die worden behandeld met 5-FU. Na deze studie zouden toekomstige 5-FU-patiënten baat kunnen hebben bij minimale 5-FU-bloedafname, aangezien deze studie het minimale aantal bloedmonsters bepaalt om de blootstelling aan 5-FU nauwkeurig te meten en te berekenen.

Contactpersonen

Publiek

Catharina-ziekenhuis

michelangelolaan 2
eindhoven 5623EJ
NL

Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

michelangelolaan 2
eindhoven 5623EJ
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. Maagkanker patienten die worden behandeld met FLOT
2. Leeftijd van 18 jaar of ouder
3. Patient gaat akkoord met deelname studie volgens written informed consent
4. WHO performance status 0-2
5. Patient is in staat om FLOT kuur te ondergaan gebaseerd op nier- en leverfunctie en lab/bloedbeeld.
6. Patient is bereid extra bloedafnames te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met bekend drugs gebruik/misbruik, psychotische stoornis en/of aandoeningen die interfereren met de studie of de patientveiligheid in gevaar brengen.
2. Patienten die niet in staat zijn om extra bloedafnames te ondergaan.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-03-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	5-Fluorouracil
Generieke naam:	5-Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leucovorine
Generieke naam:	Folinezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatine
Generieke naam:	Oxaliplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2022-002366-33-NL
CCMO	NL81831.100.22