

Het voorspellen van de juiste dosering tamoxifen: een haalbaarheid studie in patienten met hormoongevoelige borstkanker

Gepubliceerd: 02-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

In dit onderzoek wordt het geneesmiddel tamoxifen onderzocht. Tamoxifen wordt in Nederland al lange tijd gebruikt voor de behandeling van borstkanker. Behandeling met tamoxifen verlaagt het risico op terugkeer van de borstkanker. Hiervoor is het wel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53836

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de PREDICTAM studie

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, modelleren, predictie, tamoxifen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de proportie patiënten dat een endoxifen waarde van 16 nmol/L of hoger bereikt door middel van predictief modelleren van de tamoxifen dosering

Secundaire uitkomstmaten

1. Het bepalen van het totale success percentage van het populatie-PK model van tamoxifen in verschillende groepen, gestratificeerd per dosering die voorspelt is door het POP-PK model
2. Het bepalen van de predictieve waarde van het populatie-PK model voor patiënten die een endoxifen waarde boven de 16 nmol/L niet zullen bereiken ondanks gebruik van de hoogste tamoxifen dosering van 40 mg
3. Testen of een vroege bloedspiegel (op baseline en 4-6 weken na baseline) indicatief is voor de steady-state concentratie
4. Het vergelijken van bijwerkingen incidentie en kwaliteit van leven voor en 3 maanden na start van tamoxifen behandeling
5. Het onderzoeken van het verschil in het objectief en subjectief cognitief functioneren voor start van tamoxifen en 2 jaar na start van de tamoxifen behandeling
6. Het onderzoeken van een associatie tussen tamoxifen doseringen en tamoxifen en endoxifen plasma concentraties en de verandering in objectief en subjectief

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sommige mensen hebben een hogere tamoxifendosis nodig dan anderen om de juiste endoxifen concentratie te behalen. In voorgaand onderzoek is een computermodel ontwikkeld om de juiste tamoxifendosis te voorspellen, zodat zoveel mogelijk patiënten de juiste dosering krijgen vanaf het begin van hun therapie. Aan de hand van verschillende kenmerken voorspelt het model welke tamoxifendosis een patiënt nodig heeft. De standaard dosering is 20 mg. De voorspelde dosering kan een dosis zijn van 20, 30 of 40 mg tamoxifen per dag. Dit zijn geregistreerde doseringen waarmee voldoende ervaring opgebouwd. Het zijn dus geen experimentele doseringen. Voorbeelden van kenmerken waarop het model een gepersonaliseerde tamoxifendosis baseert, zijn BMI en het aanwezig zijn van bepaalde eiwitten in de lever. Deze eiwitten zetten tamoxifen om in zijn actieve vorm: endoxifen. Wanneer deze eiwitten in de lever minder goed werken, wordt de tamoxifen minder efficiënt omgezet in endoxifen. Op deze manier kunnen lagere endoxifen concentraties in uw bloed ontstaan. De functionaliteit van dit eiwit wordt geschat op basis van een DNA test van uw bloed. Hier voor kijken we specifiek naar het stukje DNA code dat verantwoordelijk is voor de werking van het lever eiwit CYP2D6.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt het geneesmiddel tamoxifen onderzocht. Tamoxifen wordt in Nederland al lange tijd gebruikt voor de behandeling van borstkanker. Behandeling met tamoxifen verlaagt het risico op terugkeer van de borstkanker. Hiervoor is het wel noodzakelijk dat een minimale concentratie van endoxifen, de actieve vorm van tamoxifen, aanwezig is in het bloed. Uit eerder onderzoek is voortgekomen dat een te lage endoxifen concentratie mogelijk in verband kan worden gebracht met een hogere kans op terugkeer van kanker. De grenswaarde van deze endoxifen concentratie lijkt op 16 nmol/L te liggen. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat ruim 20-30% van de patiënten een endoxifen concentratie lager dan 16 nmol/L heeft als zij behandeld worden met de standaard dosering tamoxifen (20 mg). Wij streven er in deze studie naar dat zoveel mogelijk patiënten deze minimale endoxifen concentratie bereiken. Dit zullen wij doen door aan het begin van de behandeling, te voorspellen welke tamoxifen dosis een patient nodig heeft om deze minimale concentratie te halen. Dit gaat aan de hand van een computermodel dat gebruik maakt van verschillende kenmerken. Voorbeelden hiervan zijn BMI, leeftijd en het genetisch profiel van enzymen in de lever. Endoxifen heeft 3 maanden nodig voordat het een stabiele concentratie heeft bereikt in het bloed. Na 3 maanden zullen wij controleren of bij

patienten inderdaad de minimale concentratie van 16 nmol/L bereikt is.

Onderzoeksopzet

We behandelen patienten gedurende 3 maanden met tamoxifen in studieverband. Daarna zal de behandeling met tamoxifen verder gaan via hun behandelend arts.

Voor het onderzoek is het nodig dat patienten 3 keer in 3 maanden naar het Erasmus MC komen. Elk bezoek duurt ongeveer 20 minuten. We doen de volgende onderzoeken tijdens uw bezoeken:

- Bij het eerste bezoek zal er bloed bij de patient worden afgenomen voor een DNA test van het lever enzym. Daarnaast zal de patient worden gewogen en gemeten en worden er enkele vragen gesteld over medicatie. Indien een patiënt al is gestart met tamoxifen dan zal er ook blind een sample worden afgenomen om de tamoxifen- en endoxifenconcentratie te bepalen. Aan de hand van bloedonderzoek en kenmerken die uit dit bezoek voortkomen zullen we een dosis tamoxifen bepalen voor elke studiepating. Deze dosis zal 20, 30 of 40 mg bedragen. Uiterlijk 1 week na het bezoek van een patient zullen we de definitieve dosis bepaald hebben. Daarnaast zal een vragenlijst worden afgenomen omtrent de tamoxifentherapie, die zich richt op het vastleggen van bijwerkingen. Ook wordt gevaagd of de patiënt een cognitie-test zou willen maken.
- Bij uw tweede bezoek, na 4 tot 6 weken, zal er wederom bloed worden afgenomen. De tamoxifen- en endoxifen concentraties zullen dan blind worden bepaald zodat wij hier op een later tijdstip informatie uit kunnen halen over het verloop van deze concentraties.
- Na 3 maanden vindt het derde en laatste bezoek plaats. Ook op dit moment zullen de tamoxifen- en endoxifen concentraties gemeten worden door middel van een bloedmonster. Wanneer de uitslag hiervan binnen is, zullen wij deze met de patient behandeld arts delen. Tijdens dit laatste bezoek zal ook weer een vragenlijst afgenomen worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het voorspellen van de juiste dosering van de tamoxifen rondom start van de therapie en als gevolg hiervan het voorschrijven van een hogere dan standaard dosering (30 of 40 mg). Deze tamoxifen dosering is wel geregistreerd en er is ruime ervaring met het gebruik van deze dosering.

Inschatting van belasting en risico

Verwaarloosbaar risico. Risico voor proefpersonen bestaat voornamelijk uit een toename van reeds bekende bijwerkingen van tamoxifen. Wereldwijd is met dit geneesmiddel ruime ervaring opgedaan in grote aantallen patiënten. De dosering 20-40 mg tamoxifen per dag is officieel geregistreerd voor de adjuvante behandeling van mammacarcinoom. Er is in deze studie geen sprake van off-label

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. WHO performance status ≤ 1
3. Patienten met primaire borst kanker en een indicatie voor adjuvante tamoxifen behandeling

4. In staat om af te zien van sterke of matige CYP3A4 of CYP2D6 remmers of inductoren
5. In staat zijn om het informed consent formulier te tekenen
6. In staat en bereid zijn om bloed te laten prikken voor de PK analyse

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een bekend alcoholisme probleem, drugsverslaafden and/of psychiatrische of fysiologische conditie waarmee de patient naar het inzicht van de onderzoeker niet in staat is om de aanwijzingen van de behandelingen nauwlettend op te volgen
2. Behandeling van tamoxifen langer dan 2 weken
3. Patienten waarbij eerder endoxifen concentraties zijn gemeten
4. Bewijs van een neurologische ziekte die invloed kan hebben op het cognitief functioneren (alleen voor het cognitie onderdeel)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2022
Aantal proefpersonen:	115
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nolvadex

Generieke naam: Tamoxifen
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2022-002426-28-NL
CCMO	NL81896.078.22