



## Clinical trial results:

### ETUDE PILOTE DE DEPISTAGE DES SUJETS DEFICITAIRES EN DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE. APPLICATION AU CANCER DU SEIN TRAITE PAR FLUOROPYRIMIDINE ORALE.

#### Summary

EudraCT number	2008-004136-20
Trial protocol	FR
Global end of trial date	01 March 2013

#### Results information

Result version number	v2 (current)
This version publication date	29 July 2016
First version publication date	10 May 2015
Version creation reason	• Correction of full data set corrections as requested
Summary attachment (see zip file)	Final report Summary (résumé du rapport final_DPD SEIN_24022014.pdf) Final report (Rapport Final - DPD Sein - 20.02.2014.pdf)

#### Trial information

##### Trial identification

Sponsor protocol code	2008/21
-----------------------	---------

##### Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	-
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

#### Sponsors

Sponsor organisation name	Centre Antoine LACASSAGNE
Sponsor organisation address	33 avenue de VALOMBROSE, NICE, France, 06189
Public contact	Pr Jean-Marc FERRERO, CENTRE ANTOINE LACASSAGNE, +334920316 +33492031357, jean-marc.ferrero@nice.unicancer.fr
Scientific contact	Pr Jean-Marc FERRERO, CENTRE ANTOINE LACASSAGNE, +334920316 +33492031357, jean-marc.ferrero@nice.unicancer.fr

Notes:

#### Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No

Notes:

---

## Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	24 February 2014
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	01 March 2013
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	01 March 2013
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

---

## General information about the trial

Main objective of the trial:

Déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives du rapport plasmatique UH2/U mesuré avant le début du traitement vis-à-vis de la survenue d'une toxicité grade 3-4 liée à un traitement par capécitabine (toxicité hématologique, diarrhée et syndrome main-pied) au premier et au deuxième cycle de traitement.

Protection of trial subjects:

Cette étude pilote prospective multicentrique sera observationnelle en terme de prise en charge thérapeutique. Les paramètres analysés (rapport UH2/U, génotypes, pharmacocinétique) ne seront pas mesurés en temps réel et ne modifieront donc pas la stratégie de traitement par capécitabine. Cette étude sera conduite sur des patientes avec cancer du sein métastatique recevant la capécitabine en monothérapie ou en association avec un traitement anti-angiogénique (bévacicumab ou autre). Les toxicités attendues des anti-angiogéniques étant totalement différentes de celles attendues de la Capecitabine, cette association n'introduira pas de facteur de confusion. Nous n'incluerons pas les patientes devant recevoir la Capecitabine en association avec une chimiothérapie en raison du facteur de confusion que cela pourrait introduire.

Le choix de la dose de capécitabine sera laissé au libre choix des médecins des différentes équipes participantes. La participation des patients à cette étude observationnelle n'exclue pas leur possible participation à d'autres études cliniques.

Background therapy:

Les prodrogues orales du 5FU telles que la capécitabine (Xéloa) tendent à remplacer de plus en plus le 5FU IV. La capécitabine est désormais largement utilisée dans le cancer du sein métastatique après échec aux anthracyclines ± taxanes pour les patientes ne pouvant bénéficier ni d'une hormonothérapie, ni du trastuzumab. La capécitabine est également administrée en monothérapie de première ligne ou en poly-chimiothérapie.

Même si la tolérance à la capécitabine est généralement jugée acceptable, les syndromes main-pied et les épisodes de diarrhée peuvent survenir fréquemment et compromettre la poursuite du traitement, particulièrement pour les patientes âgées. Des phénomènes de fatigue et des épisodes de myelosuppression et de nausées sont aussi observés sous capécitabine. Une méta-analyse incluant plus de 1000 patients avec cancer colorectal traité par fluoropyrimidine a montré qu'une toxicité de grade 3-4 survenait chez 30 % des patients avec 0,5 % de toxicité létale. Une étude prospective menée par notre groupe sur 105 cancers du sein recevant la capécitabine en monothérapie a rapporté au 1er cycle 6,1 % de toxicité hématologique de grade 3-4, 5,2 % de diarrhée grade 3-4 et 5,2 % de syndrome main-pied grade 3-4 avec une dose moyenne de 2020 mg/m<sup>2</sup>/jour.

Cette étude pilote devrait permettre de proposer en pratique une politique de screening à grande échelle des déficits en DPD afin de prédire la toxicité sévère à la capécitabine. La validation d'un test facilement réalisable et à coût modéré, avec une bonne sensibilité et spécificité, devrait permettre de proposer dans un second temps une étude clinique prospective pour démontrer l'impact pharmaco-économique d'une telle politique de screening.

Evidence for comparator: -

Actual start date of recruitment	25 February 2009
Long term follow-up planned	Yes
Long term follow-up rationale	Scientific research, Safety
Long term follow-up duration	24 Months
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	No

Notes:

---

## Population of trial subjects

---

### Subjects enrolled per country

---

Country: Number of subjects enrolled	France: 303
Worldwide total number of subjects	303
EEA total number of subjects	303

Notes:

---

### Subjects enrolled per age group

---

In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	303
From 65 to 84 years	0
85 years and over	0

## Subject disposition

### Recruitment

Recruitment details:

Cette étude sera conduite sur des patientes avec cancer du sein métastatique recevant la capécitabine en monothérapie ou en association avec un traitement ciblé anti-angiogénique (bévacicumab ou autre anti-angiogénique). Les toxicités attendues des anti-angiogéniques étant totalement différentes de celles attendues de la Capecitabine, cette associa

### Pre-assignment

Screening details:

Patient will be screening during the Multidisciplinary meeting, or during the oncolog visit

### Pre-assignment period milestones

Number of subjects started	303
Number of subjects completed	303

### Period 1

Period 1 title	Inclusion period (overall period)
Is this the baseline period?	Yes
Allocation method	Non-randomised - controlled
Blinding used	Not blinded

### Arms

Arm title	reference arm
Arm description: -	
Arm type	observational arm
Investigational medicinal product name	capecitabine
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Capecitabine dosage and administration will be done under the investigator choice of each participating hospital

<b>Number of subjects in period 1</b>	reference arm
Started	303
Completed	303

## Baseline characteristics

### Reporting groups

Reporting group title	Inclusion period
-----------------------	------------------

Reporting group description: -

Reporting group values	Inclusion period	Total	
Number of subjects	303	303	
Age categorical			
Female patients with breast cancer, aged of more than 18 years			
Units: Subjects			
In utero	0	0	
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	
Newborns (0-27 days)	0	0	
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	
Children (2-11 years)	0	0	
Adolescents (12-17 years)	0	0	
Adults (18-64 years)	0	0	
From 65-84 years	303	303	
85 years and over	0	0	
Gender categorical			
Female patients with breast cancer			
Units: Subjects			
Female	303	303	
Male	0	0	

## End points

### End points reporting groups

Reporting group title	reference arm
Reporting group description:	-
Subject analysis set title	303
Subject analysis set type	Full analysis

Subject analysis set description:

Pour l'analyse statistique relative à cette étude, les variables quantitatives ont été analysées à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney et les variables qualitatives à l'aide de la méthode exacte de Fisher. L'ensemble des tests était bilatérale et réalisé sur le logiciel SPSS (v. 15).

L'âge moyen des patientes était de 60 ans (30-88) et le PS à l'inclusion était de 0 (N=96), 1 (N=78), 2 (N=24) ou 3 (N=4) (table 1).

La grande majorité recevait la capecitabine en monothérapie (88.1%) et 11.9% recevait une thérapie ciblée associée, bevacizumab (N=22), trastuzumab (N=9) ou lapatinib (N=3, écarts au protocole).

Sur ces 286 patientes, 27.6% des patientes étaient traitées en première ligne de chimiothérapie métastatique, 36.4% en deuxième ligne, 25.9% en troisième ligne et 10.1% en 4ème ligne ou plus. L'intensité de la dose moyenne au premier cycle était de 1957 mg/m<sup>2</sup>/j (médiane à 1980 et extrêmes compris entre 65 et 2590). 91.6% des patientes ont reçu au moins 2 cycles, e

### Primary: UH2/U

End point title	UH2/U
End point description:	Déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives du rapport plasmatique UH2/U mesuré avant le début du traitement, vis-à-vis de la survenue d'une toxicité grade 3-4 liée à un traitement par capécitabine au premier et au deuxième cycle de traitement (toxicité hématologique, diarrhée et syndrome main-pied).
End point type	Primary
End point timeframe:	24 months

<b>End point values</b>	reference arm	303		
Subject group type	Reporting group	Subject analysis set		
Number of subjects analysed	303	286		
Units: mg	303	286		

### Statistical analyses

<b>Statistical analysis title</b>	Statistical analysis
Statistical analysis description:	15 % des patientes développeront une toxicité de grade 3-4 de type hématologique et/ou diarrhée et/ou syndrome main-pied au premier cycle. Le seuil d'UH2/U correspondant au 15ème percentile, c'est-à-dire donnant un rapport de 15/85 entre les patients «à risque» et les patients «sans risque» sera tout d'abord testé. Un total de 280 patientes est nécessaire pour démontrer un risque relatif de 3 entre ces deux groupes de patientes .
Comparison groups	reference arm v 303

Number of subjects included in analysis	589
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	other <sup>[1]</sup>
Parameter estimate	Odds ratio (OR)
Point estimate	5
Confidence interval	
level	95 %
sides	1-sided
lower limit	5
Variability estimate	Standard deviation

Notes:

[1] - Analyses des facteurs prédictifs de la toxicité

Une analyse descriptive des paramètres en rapport avec la faisabilité des prélèvements sanguins (phénotypage et génotypage de la DPD)

L'influence des paramètres étudiés (génotypes TS et MTHFR, rapport UH2/U, l'activité CDA) sur la réponse sera testée par des analyses de chi-2. La durée de la réponse sera analysée selon la méthode de Kaplan-Meier

## Adverse events

### Adverse events information<sup>[1]</sup>

Timeframe for reporting adverse events:

Dans le cadre de notre étude et en fonction de l'objectif principal qui est de déterminer les valeurs prédictives du rapport plasmatique UH2/U mesuré avant le début du traitement, vis-à-vis de la survenue d'une toxicité grade 3-4 liée à un traitement pa

Assessment type	Systematic
-----------------	------------

### Dictionary used

Dictionary name	MedDRA
-----------------	--------

Dictionary version	12
--------------------	----

### Reporting groups

Reporting group title	Study arm
-----------------------	-----------

Reporting group description: -

Serious adverse events	Study arm		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 41 (0.00%)		
number of deaths (all causes)	0		
number of deaths resulting from adverse events	0		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 5 %

Non-serious adverse events	Study arm		
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 41 (0.00%)		

Notes:

[1] - There are no non-serious adverse events recorded for these results. It is expected that there will be at least one non-serious adverse event reported.

Justification: All the non serious adverse events were expected according the SmPc of Sutent. The IMP was administered according standard routine.



## More information

### Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? No

---

### Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

### Limitations and caveats

None reported