

Een fase 1/2-dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek van ZN-c3 in combinatie met gemcitabine bij volwassen en pediatrische proefpersonen met recidief of refractair osteosarcoom.

Gepubliceerd: 25-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair:Fase 1:• Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid, met inbegrip van het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van ZN-c3 in combinatie met gemcitabineFase 2:• Het evalueren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54108

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZN-c3 met gemcitabine bij patiënten met recidief of refractair osteosarcoom

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

recidief of refractair osteosarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: K-Group Beta, Inc

Overige ondersteuning: K-Group Beta;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemcitabine, recidief of refractair osteosarcoom, WEE1 remmer, ZN-c3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

- Incidentie en ernst van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) in

DLT-evalueerbare proefpersonen tijdens cyclus 1 van fase 1

- EFS na 18 weken (fase 2)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Klinische activiteit:

In overeenstemming met RECIST versie 1.1 en klinische criteria:

- *FS

- OS (mediaan en na 12 maanden)

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE's), geclassificeerd volgens

de gemeenschappelijke terminologiecriteria voor bijwerkingen (CTCAE, Common

Terminology Criteria for Adverse Events), versie 5.0, van de NCI (national

cancer institute)

- Plasmafarmacokinetiekwaarden van ZN-c3 (en de mogelijke metabolieten daarvan,

indien van toepassing), met inbegrip van maar niet beperkt tot de maximale

concentratie (Cmax), tijd tot de maximale concentratie (Tmax) en gebied onder

de concentratie-tijdcurve ten opzichte van het doseringsinterval (AUC0-24 uur)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het geneesmiddel Zn-c3 is getest op zijn antitumorwerking in een laboratorium en bij dieren. Het heeft een nieuw werkingsmechanisme en resultaten tonen dat dit een potentiële behandeling zou kunnen zijn voor solide tumoren zoals osteosarcoom. Naar verwachting kan de antitumorwerking worden verhoogd wanneer het samen met gemcitabine wordt gebruikt. Zn-c3 wordt momenteel onderzocht bij mensen maar het gebruik van Zn-c3 in combinatie met gemcitabine is nog niet eerder onderzocht bij mensen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Fase 1:

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid, met inbegrip van het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van ZN-c3 in combinatie met gemcitabine

Fase 2:

- Het evalueren van de klinische activiteit van WEE1-remmer door ZN-c3 in combinatie met gemcitabine bij proefpersonen met recidief/refractair osteosarcoom zoals beoordeeld aan de hand van de gebeurtenisvrije overleving (EFS) na 18 weken, met behulp van de aangepaste richtlijn betreffende responseevaluatiecriteriën in solide tumoren, RECIST v1.1

Secundair:

- Het verder evalueren van de klinische activiteit op basis van EFS volgens de RECIST v1.1 en het bepalen van de mediane totale overleving (OS) en OS na 12 maanden van ZN-c3 in combinatie met gemcitabine
- Het verder onderzoeken naar de veiligheid en verdraagbaarheid van ZN-c3 in combinatie met gemcitabine
- Het onderzoeken van de plasmafarmacokinetiek (PK) van ZN-c3 (en de potentiële metabolieten ervan, indien van toepassing) wanneer het wordt toegediend in combinatie met gemcitabine

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2-, dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek waarbij de klinische activiteit en veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van ZN-c3 in combinatie met gemcitabine bij volwassen en pediatrische proefpersonen

met recidief of refractair osteosarcoom wordt geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

vanaf dag 2 moeten er 2 a 3 tabletten ZN-c3 ingenomen worden Infusies met chemotherapie gemcitabine op dag 1 en 8. van elke cyclus.

Inschatting van belasting en risico

Tenminste 11 ziekenhuisbezoeken (screening, Dag 1, 2, 3, 8, 15 and 16 voor cyclus 1, Dag 1 en 8 voor opvolgende cycli, 1 bij einde studie en 1 FU visite).

vanaf dag 2 moeten er 2 a 3 tabletten ZN-c3 ingenomen worden

Infusies met Chemotherapie Gemcitabine op dag 1 en 8 van elke cyclus.

CT/MRI scan elke 6 weken

Bloed afname bij elke visite (met verkorte PK), met totaal volume van 156 ml (+27ml voor elke additionele cyclus)

Bloed afname bij elke visite (met uitgebreide PK), met totaal volume van 240ml (+27ml voor elke additionele cyclus)

Dagelijks invullen van een doseringsdagboek (wanneer dosis is genomen, tijd en wanneer vergeten) Dit dient meegenomen te worden tijdens bezoek aan ziekenhuis

Invullen van vragenlijsten op dag 1 en 8 van elke cyclus en bij einde studie (dit kost ongeveer 10 minuten)

Contactpersonen

Publiek

K-Group Beta, Inc

10275 Science Center Drive suite 200 10835
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

K-Group Beta, Inc

10275 Science Center Drive suite 200 10835
San Diego CA 92121
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een persoon moet aan alle onderstaande criteria voldoen om mee te doen aan dit onderzoek:

1. Het geven van schriftelijk geïnformeerde toestemming door de proefpersonen en/of hun ouders of wettelijk gemachtigde vertegenwoordigers; de toestemming wordt zo nodig verkregen volgens de richtlijnen van de instelling.
2. Leeftijd ≥ 12 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming.
3. Lichaamsgewicht ≥ 40 kg
4. Histologisch gedocumenteerd recidief of metastatisch osteosarcoom, zoals bevestigd op de lokale onderzoekslocatie.
 - a) Standaardtherapie is niet aangeslagen en er is geen curatieve behandeling beschikbaar, of de beschikbare standaardbehandelingen werden door de proefpersoon niet verdragen (zie paragraaf 10.6 voor landspecifieke criteria).
 - b.) De onderzoeker moet bevestigen dat gemcitabine een geschikte behandelingsaanpak is.
 - c.) Proefpersonen mogen een willekeurig aantal eerdere therapieën hebben gehad en eerdere behandeling met gemcitabine is toegestaan.
5. Er moet sprake zijn van meetbare ziekte volgens de RECIST-criteria v1.1.
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus (PS) ≤ 2 voor proefpersonen ≥ 16 jaar of Lansky-PS ≥ 50 voor proefpersonen < 16 jaar.
7. Adequate hematologische en orgaanfunctie, gedefinieerd aan de hand van de volgende criteria:
 - a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$;
 - b. aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$;

- c. hemoglobine ≥ 8 g/dl;
 - d. creatinineklaring ≥ 60 ml/min;
 - e. totaal serumbilirubine (som van geconjugeerd en niet-geconjugeerd) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of $\leq 3 \times \text{ULN}$ als er sprake is van het syndroom van Gilbert;
 - f. ASAT en ALAT $\leq 3 \times \text{ULN}$ of $\leq 5 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen met levermetastasen.
8. In staat en bereid om orale medicatie te gebruiken.
9. Bereid om gearriveerd weefsel vrij te geven (minder dan 2 jaar oud en met afdoende cellulariteit van de tumor, zoals beschreven in het Laboratoriumhandboek; andere gevallen kunnen worden overwogen na bespreking met de sponsor) voor onderzoeksdoeleinden en/of om een biopsie van tumorweefsel te ondergaan voorafgaand aan de toediening op dag 1 van cyclus 1, indien ≥ 18 jaar. Tumorweefselbiopten moeten worden verkregen indien de procedure naar het oordeel van de onderzoeker vrij is van onaanvaardbare risico's. Als de onderzoeker van mening is dat een biopsie van tumorweefsel niet vrij is van onaanvaardbare risico's en er geen gearriveerd weefsel beschikbaar is, kunnen patiënten die in aanmerking komen na overleg met de sponsor van geval tot geval tot het onderzoek worden toegelaten.
10. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve uitslag hebben op een bèta humaan choriogonadotrofine (β -hCG)-test op serum.
11. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen en mannelijke proefpersonen moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode vanaf de start van de screeningsperiode en tot 6 maanden na de laatste dosis ZN-c3 en/of gemcitabine (zie paragraaf 10.2).
12. Bereidheid en vermogen om geplande bezoeken af te leggen, aan het behandelingsplan te voldoen en laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeksprocedures te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van dit onderzoek:

- 1. Elk van de volgende behandelingsinterventies binnen het aangegeven tijdsbestek voorafgaand aan cyclus 1, dag 1:
 - a. ingrijpende operatie < 28 dagen (de chirurgische incisie moet volledig genezen zijn voordat het onderzoeksmiddel wordt toegediend);
 - b. elke vorm van chemotherapie < 21 dagen of 5 halfwaardetijden (de kortste periode is van toepassing);
 - c. voorafgaande radiotherapie < 14 dagen;
 - d. elke behandeling met een onderzoeksmiddel < 28 dagen of 5 halfwaardetijden (de kortste periode is van toepassing);

- e. niet in staat zijn tot staken van een behandeling met geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare geneesmiddelen, of de consumptie van voedingsmiddelen en kruidensupplementen die sterke en matige CYP3A-remmers en -inductoren zijn of P-gp-remmers, ten minste 14 dagen vóór dag 1 van cyclus 1.
2. Onopgeloste toxiciteit van graad >1 toegeschreven aan eerdere behandelingen (met uitzondering van graad ≤ 2 neuropathie, alopecia of huidpigmentatie).
3. Voorafgaande behandeling met een WEE1-remmer.
4. Bekende overgevoeligheid voor gemcitabine of zijn hulpstoffen.
5. Bekende overgevoeligheid voor enig geneesmiddel dat vergelijkbaar is met ZN-c3, in dezelfde klasse
6. Een ernstige ziekte of aandoening(en) met inbegrip van, maar niet beperkt tot:
- a. Hersenmetastasen die onmiddellijke behandeling vereisen of die klinisch of radiologisch instabiel zijn (d.w.z. < 1 maand stabiel). Indien steroïden worden toegediend, moeten de proefpersonen een stabiele dosis of een afnemende dosis corticosteroïden krijgen gedurende ten minste 1 week vóór de inschrijving.
 - b. Leptomeningeale aandoening die onmiddellijke behandeling vereist of naar verwachting zal vereisen.
 - c. Myocardiale stoornis door welke oorzaak dan ook (bijv. cardiomyopathie, ischemische hartziekte, significante disfunctie van de hartkleppen, hypertensieve hartziekte en congestief hartfalen) met hartfalen volgens de New York Heart Association-criteria tot gevolg (klasse III of IV).
 - d. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijking in de laboratoriumwaarden die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van onderzoeksmiddelen kan verhogen, of de interpretatie van onderzoeksresultaten kan verstoren, en die de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.
 - e. Significante gastro-intestinale afwijkingen, behoefte aan sondevoeding, actieve maagzweer, chronische diarree of braken die naar het oordeel van de onderzoeker als klinisch significant worden beschouwd, of eerdere chirurgische ingrepen die de absorptie beïnvloeden.
 - f. Actieve of ongecontroleerde infectie. Proefpersonen met een infectie die onder behandeling zijn (antibiotica-, antischimmel- of antivirale behandeling) moeten deze behandeling hebben voltooid en de infectie moet door de onderzoeker als onder controle/verdwenen worden beschouwd voordat zij worden ingeschreven.
7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die een positieve serumzwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.
8. Proefpersonen met actieve (ongecontroleerde, metastatische) tweede maligniteiten of die therapie nodig hebben.
9. Personen die naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt zijn als

proefpersonen in een onderzoek.

10. 12-afleidingen-ECG met een gecorrigeerd QT-interval volgens de formule van Fridericia (QTcF) van > 470 ms, behalve voor proefpersonen met atrioventriculaire pacemakers of andere aandoeningen (bijv. rechterbundeltakblok) die de QT-meting ongeldig maken.

11. Voorgeschiedenis of huidig bewijs van congenitale of familiegeschiedenis van het lange-QT-intervalsyndroom of torsades de pointes (TdP).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2021-000021-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04833582
CCMO	NL77680.041.21