

# Een fase 1, open-label, multicentrum onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1484 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij proefpersonen met gevorderde of uitgezaaide solide tumoren

Gepubliceerd: 25-04-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505067-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid en om een voorlopige aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van MK-1484...

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51516

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MK1484-001

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

### Synoniemen aandoening

Gevorderde of uitgezaaide solide tumoren / Terminale kanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Merck Sharp & Dohme (MSD)  
**Overige ondersteuning:** Merck Sharp & Dohme (MSD)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Combinatie met pembrolizumab, Fase I eerste toediening, Gevorderde of uitgezaaide solide tumoren, MK-1484 monotherapie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Optreden van dosisbeperkende toxiciteit, bijwerking(en), en stopzetten van de onderzoeksinterventie omwille van een bijwerking.

### Secundaire uitkomstmaten

PK-parameters van MK-1484, waaronder het gebied onder de curve, minimale concentratie (Cmin) en maximale concentratie (Cmax).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De inzetbaarheid van Interleukin-2 (IL-2) als therapeutische behandeling wordt beperkt door een korte halfwaardetijd en negatief veiligheidsprofiel, waardoor patiënten vaak omwille van bijwerkingen gehospitaliseerd moeten worden. Door deze bijwerkingen wordt IL-2 in de praktijk zelden gebruikt. De belangrijkste verbeterpunten voor een IL-2 gebaseerde behandeling zijn daarom veiligheid en halfwaardetijd, zodat een prettiger toedieningschema kan worden bereikt. MK-1484 is een agonistische analoog van IL-2 met PEGylatie voor verlenging van de halfwaardetijd. In preklinische studies met een muis-tumormodel vertoonde MK-1484 antitumor activiteit en induceerde het onderdrukking van tumorgroei. In deze preklinische studies werd MK-1484 goed getolereerd met een beperkte verhoging van eosinofielen, welke een bekende biomarker is van toxiciteit van aldesleukine (ook een vorm van IL-2, die wordt gebruikt voor behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom). Het positieve profiel van verdraagbaarheid en

farmacologie in niet-humane primaten bevestigen de hypothese en ondersteunen de selectie van MK-1484 als kandidaat voor de kliniek.

In dit onderzoek wordt MK-1484 verder onderzocht voor de behandeling van gevorderde of uitgezaaide solide tumoren als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505067-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid en om een voorlopige aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van MK-1484 vast te stellen, toegediend als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab-infusie.

Secundair doel: Het evalueren van het PK-profiel van MK-1484 toegediend als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.

## **Onderzoeksopzet**

MK1484-001 is een first-in-human, fase 1, multicentrum, open-label (2 groepen), dosis escalatie en dosis confirmatie onderzoek met een ATD opzet, gevolgd door een mTPI opzet, ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1484 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij volwassen proefpersonen met gevorderde of uitgezaaide solide tumoren.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Het onderzoek kent 2 interventiegroepen: proefpersonen in Groep 1 krijgen MK-1484 monotherapie en proefpersonen in Groep 2 krijgen MK-1484 in combinatie met pembrolizumab. Iedere proefpersoon krijgt de toegewezen interventie voor ongeveer 2 jaar (35 cycli). MK-1484 wordt eenmaal per 3 weken als subcutane injectie toegediend en pembrolizumab wordt eenmaal per 3 weken toegediend via een intraveneus infuus. Indien proefpersonen in Groep 1 progressieve ziekte hebben, komen ze mogelijk in aanmerking voor een overstap naar Groep 2 (criteria per protocol en na sponsor goedkeuring). Proefpersonen die overstappen mogen tot 35 cycli van de combinatie-behandeling krijgen, ongeacht het aantal cycli of de dosis die al is gekregen van MK-1484 als monotherapie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Tijdens deelname aan het onderzoek, worden proefpersonen blootgesteld aan invasieve procedures (bijvoorbeeld afname biopt, bloedafname en CT- of MRI-scans), gevraagd om regelmatig naar het ziekenhuis te komen, en behandeld met experimentele therapie die onbekende en mogelijk ernstige bijwerkingen heeft. Het is daarbij onduidelijk of de proefpersonen zelf voordeel halen uit de onderzoeksbehandeling. Er zijn voor deze patiëntpopulatie echter geen (goedgekeurde) reguliere therapieën meer met enig klinisch voordeel.

MK-1484 is niet eerder aan mensen toegediend. Vergelijkbare middelen die als MK-1484 werken (bijvoorbeeld volgende generatie gemanipuleerde IL-2 moleculen NKTR-214, THOR-707 en ALKS-4230) hebben de volgende meest voorkomende bijwerkingen: huiduitslag, jeuk, vermoeidheid, gewrichtspijn (artralgie), opgezette buik, misselijkheid, algehele malaise, koude rillingen, koorts, en veranderingen in de lever- en nierfunctie (verhoging van aminotransferasen en bloedureumstikstof).

Pembrolizumab is toegediend aan een groot aantal kankerpatiënten (verschillende indicaties) met een bekend veiligheidsprofiel. Pembrolizumab is goedgekeurd voor behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen met als meest voorkomende bijwerkingen jeukende huid, niet-vaste/waterige ontlasting en hoesten.

Proefpersonen worden geïnformeerd over de aard en inschatting van de belasting en risico's van deelname, evenals mogelijk (ontbrekend) voordeel, door middel van de proefpersoneninformatie en de toelichting door de onderzoeker.

## Contactpersonen

### Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39  
Haarlem 2031 BN  
NL

### Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39  
Haarlem 2031 BN  
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)

- # De proefpersoon heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming voor deze studie gegeven.
- # Volwassen man of vrouw (18 jaar of ouder) op het moment van ondertekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier.
- # Histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde/uitgezaaide solide tumor in pathologie rapport en behandeld met of intolerant tegen alle reguliere therapieën met enig klinisch voordeel.
- # Meetbare ziekte per RECIST 1.1.
- # ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 (beoordeeld binnen 7 dagen voor start onderzoeksbehandeling).
- # Normale hartfunctie per ECHO of MUGA.
- # Aanwezigheid van een beoordeelbaar tumorweefsel-monster (archief materiaal of vers afgenomen tumorbipt) voor biomarker analyse.
- # Adequate orgaanfunctie (beoordeeld binnen 7 dagen voor start onderzoeksbehandeling).
- # Een mannelijke proefpersoon moet akkoord gaan met de voorwaarden van anticonceptie zoals beschreven in het protocol.
- # Een vrouwelijke proefpersoon kan deelnemen indien zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft, akkoord gaat met de voorwaarden van anticonceptie zoals beschreven in het protocol, of niet zwanger kan worden.

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

- # Chemotherapie, gerichte radiotherapie of biologische antitumorale therapie binnen 4 weken voor start onderzoeksbehandeling (2 weken voor palliatieve radiotherapie).
- # Niet hersteld naar maximaal CTCAE graad 1 van bijwerkingen van voorgaande kankerbehandeling die meer dan 4 weken voor start onderzoeksbehandeling is gegeven.
- # Huidige deelname met experimentele onderzoeksbehandeling in een onderzoek, of voorgaande deelname aan onderzoek met experimentele onderzoeksbehandeling of onderzoekshulpmiddel binnen 28 dagen voor start onderzoeksbehandeling met MK-1484.

- # Eerdere behandeling met elke vorm van IL-2 gebaseerde therapie.
- # Allogene weefsel- of orgaantransplantatie in de voorgaande 5 jaar of bewijs van graft-versus-hostreactie.
- # Voorgeschiedenis van secundaire maligniteit, tenzij curatieve behandeling is afgerond en er 2 jaar geen teken van maligniteit is.
- # Klinisch actieve metastasen van het centraal zenuwstelsel en/of meningitis carcinomatosa (uitzonderingen per protocol).
- # Voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie op een behandeling met een monoklonaal antilichaam en/of componenten van de onderzoeksbehandeling.
- # Actieve infectie die behandeld moet worden.
- # Actieve auto-immuun ziekte die systemische behandeling vereist in de voorgaande 2 jaar (details per protocol).
- # Voorgeschiedenis van interstitiële longziekten, voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonie die met steroïden behandeld moest worden, of huidige pneumonie.
- # Bekende infectie met HIV en/of hepatitis B of C, of bekend HBsAg/HBV DNA-positief of hepatitis C antilichaam of RNA-positief.
- # Voorgeschiedenis van of huidig aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon kan belemmeren gedurende de gehele onderzoeksduur, een gevaar met zich kan meebrengen bij het toedienen van het onderzoeksmiddel, of het monitoren van bijwerkingen bemoeilijkt, zodanig dat het naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de proefpersoon is om deel te nemen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-07-2022

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Keytruda                                         |
| Generieke naam: | Pembrolizumab                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

## 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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2023-505067-36-00  |
| EudraCT  | EUCTR2021-005220-38-NL |
| CCMO     | NL80286.056.22         |