

Een open-label fase I-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van MK-4464 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij deelnemers met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Gepubliceerd: 21-02-2023 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504855-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het vaststellen van een voorlopige RP2D en/of een MTD of een MAD voor MK-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK4464-001

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

gevorderde of uitgezaaide solide tumoren, solide neoplasma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerde solide tumoren, gevorderde solide tumoren, MK4464, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het vaststellen van een voorlopige "recommended Phase2 dose" (RP2D) en/of een "maximum tolerated dose" (MTD) of een "maximum administered dose"(MAD) voor MK-4464 toegediend via IV infusie als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab IV infusie.

Eindpunten:

- Dosisbeperkende toxiciteit (DLT)
- Bijwerking (AE)
- Stopzetten van onderzoeksbehandeling vanwege een bijwerking

Secundaire uitkomstmaten

1. Het evalueren van de PK van MK-4464 toegediend via IV infusie als monotherapie en in combinatie met IV infusie van pembrolizumab

Eindpunten:

- Geschikte PK-parameters van MK-4464, waaronder Cmin, Cmax en AUC

2. Het evalueren van de ORR zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST

1.1. RECIST 1.1 is aangepast waardoor er maximaal 10 doellaesies en maximaal 5 doellaesies per orgaan worden gevolgd

Eindpunten:

- Objectieve respons: CR of PR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MK-4464 is een TriNKET* (Dragonfly Pharmaceuticals), een op antistoffen gebaseerd trifunctioneel molecuul dat is ontworpen om een dubbel werkingsmechanisme te bieden bij immunotherapie tegen kanker. MK-4464 haalt immuuncellen naar binnen in tumoren en zorgt rechtstreeks dat kankercellen worden gedood. MK-4464 bindt aan CEACAM5 (op kankercellen) en NKG2D en CD16A (op NK-cellen). Ook schakelt het cytotoxische T-cellen in. MK-4464 wordt onderzocht voor de behandeling van gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren als monotherapie en als combinatietherapie met pembrolizumab. Dit is het eerste dosisescalatie- en dosisbepalingsonderzoek bij mensen ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-4464, zowel als monotherapie als als combinatietherapie met pembrolizumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504855-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het vaststellen van een voorlopige RP2D en/of een MTD of een MAD voor MK-4464 toegediend via IV infusie als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab IV infusie

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, open-label, niet-gerandomiseerd, fase 1-onderzoek in meerdere centra naar MK-4464 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij deelnemers met een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde/gemetastaseerde niet-holle tumoren die niet hebben gereageerd op conventionele therapie.

In dit onderzoek worden de veiligheid, verdraagbaarheid, PK/FD en voorlopige werkzaamheid van toediening van MK-4464 als monotherapie (groep A) en in

combinatie met pembrolizumab (groep B) geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

2 behandelgroepen 1) MK4464 (0.25 mg tot 750 mg via infuus, elke 3 weken tot een maximum van 35 dosis) 2) MK4464 (7.5 mg tot 750 mg via infuus, elke 3 weken tot een maximum van 35 dosis) + Pembrolizumab (200 mg via infuus, elke 3 weken tot een maximum van 35 dosis)

Inschatting van belasting en risico

Er kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat zullen hebben bij de behandeling tijdens de deelname, aangezien klinische onderzoeken bedoeld zijn om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een onderzoeksgeneesmiddel.

Tijdens deelname worden proefpersonen behandeld met experimentele therapie die niet eerder bij mensen is toegediend. Tijdens de dosisescalatie wordt er 7 dagen tussen de deelnemers gepland zodat er voldoende tijd is om vroegtijdig optredende behandelingsgerelateerde bijwerkingen na toediening van MK-4464 te monitoren en beperken. Daarnaast wordt er als veiligheidsmaatregel 2 doses tussen de monotherapie- en combinatiebehandelingen gehouden.

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)

Een deelnemer kan in aanmerking komen voor opname in het onderzoek als de deelnemer aan de volgende criteria voldoet:

1. Heeft een histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde/gemetastaseerde solide tumor aan de hand van het pathologische rapport, en heeft alle behandelingen ontvangen waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel opleveren, of was daar intolerant voor. Alleen de volgende soorten solide tumoren kunnen worden opgenomen:
 - CRC
 - Maagcarcinoom
 - Oesofageaal carcinoom
 - Alvleesklierkanker
 - NSCLC
2. Heeft een meetbare ziekte op basis van RECIST 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeker/radioloog van het lokale centrum. Doellaesies in een eerder bestraald gebied worden beschouwd als meetbaar als in dergelijke laesies verergering is aangetoond.
3. Dient een evalueerbaar tumormonster (een recent of gearchiveerd tumormonster) in voor analyse van de uitgangswaarde. Details met betrekking tot de indiening van tumorweefsel kunt u vinden in de laboratoriumhandleiding.
4. Groep A (mTPI-deel): heeft één of meer scherp begrensde maligne laesies die geschikt zijn voor biopsie.
5. Heeft een performance status van 0 of 1 op de ECOG-performanceschaal.
6. Heeft adequate orgaanfunctie, zoals gedefinieerd in de volgende tabel (Tabel 5). Monsters moeten binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksinterventie zijn verzameld.
7. Man of vrouw van ≥ 18 jaar oud is op het moment van verstrekking van de geïnformeerde toestemming.
8. Er zijn geen anticonceptiemaatregelen vereist voor mannelijke deelnemers.

Vrouwelijke deelnemers

9. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en voldoet aan ten minste één van de volgende voorwaarden:

- Geen WOCBP
- Een WOCBP en:
 - gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een faalpercentage van <1% per jaar), of onthoudt zich van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als dit de gebruikelijke levensstijl is en haar voorkeur geniet (onthouding op lange termijn en aanhoudende basis), zoals beschreven in bijlage 5 tijdens de interventieperiode en ten minste 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksinterventie. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode (d.w.z. het niet naleven van de anticonceptiemethode, recent gestart) beoordelen in relatie tot de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Gebruik van anticonceptie door vrouwen moet in overeenstemming zijn met lokale voorschriften met betrekking tot de methoden van anticonceptie voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.
 - toont een negatieve, zeer gevoelige zwangerschapstest ([op urine of serum] zoals vereist door de lokale wetgeving) binnen [specificeer tijdsbestek, bv. 72 uur] voor de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. [Als de urinetest niet kan worden bevestigd als negatief (bv. een onduidelijk resultaat), is een zwangerschapstest op serum vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als het resultaat van de zwangerschap op serum positief is.]
 - geeft geen borstvoeding tijdens de onderzoeksinterventieperiode en gedurende ten minste 120 dagen na de onderzoeksinterventie.
 - medische voorgeschiedenis, menstruele geschiedenis en recente seksuele activiteit is beoordeeld door de onderzoeker, om het risico te verlagen voor inclusie van een vrouw met een vroege, niet ontdekte zwangerschap.

10. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing) heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming/instemming verleend voor het onderzoek. De deelnemer kan ook toestemming/instemming geven voor FBR (toekomstig biomedisch onderzoek). De deelnemer mag echter deelnemen aan het onderzoek zonder deel te nemen aan FBR.

11. Met hiv geïnfecteerde deelnemers moeten goed gecontroleerde hiv hebben met antiretrovirale therapie (ART) die aan alle onderstaande criteria voldoet:

- a. Deelnemers die ART krijgen, moeten een CD4+ T-celtelling >350 cellen/mm³ hebben op het moment van de screening.
- b. Deelnemers die ART krijgen, moeten virologische suppressie hebben bereikt en behouden, gedefinieerd als een bevestigd hiv RNA-niveau onder 50 of de LLOQ (onder de detectielimiet) met behulp van de lokaal beschikbare test op het moment van de screening en gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de screening.
- c. Deelnemers die ART krijgen, moeten gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek (dag 1) een stabiel regime hebben gevolgd, zonder veranderingen in geneesmiddelen of dosisaanpassing.

Zie het protocol voor de volledige lijst van inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De deelnemer moet worden uitgesloten van het onderzoek als de volgende criteria van toepassing zijn op de deelnemer:

1. Heeft chemotherapie, definitieve bestraling of biologische behandeling tegen kanker ondergaan binnen 4 weken (2 weken voor palliatieve bestraling) voor de eerste dosis van de onderzoeksinterventie, of is niet hersteld tot CTCAE-graad 1 of beter van bijwerkingen die toe te schrijven waren aan therapeutica tegen kanker die meer dan 4 weken daarvoor werden toegediend (hieronder vallen ook deelnemers die eerder een immunomodulerende behandeling kregen met residuale immuungerelateerde bijwerkingen [immune-related AE*s]). Deelnemers die voortdurend behandeling met vervangende hormonen krijgen voor endocriene immuungerelateerde AE*s zullen niet worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek.

2. Heeft een voorgeschiedenis van een tweede maligniteit, tenzij een mogelijk curatieve behandeling is voltooid zonder aanwijzingen voor maligniteit gedurende 2 jaar.

Opmerking: Deelnemers met basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ, met uitzondering van carcinoom in situ van de blaas, die een mogelijk curatieve behandeling hebben ondergaan, worden niet uitgesloten.

3. Heeft klinisch bewezen actieve metastasen in het CZS en/of carcinomateuze meningitis. Deelnemers met eerder behandelde hersen- of meningeale metastasen kunnen deelnemen en in aanmerking komen voor behandeling, mits ze stabiel en asymptomatisch zijn (zonder aanwijzingen voor progressie aan de hand van een MRI-scan van de hersenen ten minste 4 weken na de behandeling), geen aanwijzingen hebben voor nieuwe of groter wordende hersenmetastasen, binnen 4 weken vóór toediening van de eerste onderzoeksinterventie geëvalueerd worden en ten minste 2 weken vóór de inschrijving geen immunosuppressieve doses van systemische steroïden meer krijgen.

4. Een actieve infectie heeft die behandeling vereist.

5. Voorgeschiedenis van een allogene stamceltransplantatie of een solide-organtransplantatie.

6. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonie/interstitiële longziekte waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonie/interstitiële longziekte.

7. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. met gebruik van ziekteverloop beïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva), behalve vitiligo of verdwenen astma/atopie van de kindertijd. Vervangingstherapie, zoals thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van

systemische behandeling en is toegestaan. Gebruik van niet-systemische steroïden is toegestaan.

8. Met hiv geïnfecteerde deelnemers met een voorgeschiedenis van Kaposi-sarcoom en/of multicentrische ziekte van Castleman.

9. Heeft een voorgeschiedenis van of heeft op dit moment bewijs van een aandoening, behandeling, afwijkende laboratoriumwaarde of andere omstandigheid die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelname van de deelnemer gedurende de gehele onderzoeksduur zou kunnen belemmeren, zodanig dat het niet in het beste belang van de deelnemer is, naar het oordeel van de behandelend onderzoeker.

10. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde aandoeningen die het vermogen van de deelnemer om de onderzoeksvereisten na te leven zouden kunnen belemmeren.

11. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksinterventie.

12. Is niet volledig hersteld van de gevolgen van een zware operatie zonder significante detecteerbare infectie. Operaties waarvoor algemene verdoving nodig was, moeten ten minste 2 weken vóór toediening van de eerste onderzoeksinterventie voltooid zijn. Operaties waarvoor plaatselijke/epidurale verdoving nodig was, moeten ten minste 72 uur vóór toediening van de eerste onderzoeksinterventie voltooid zijn, en de deelnemers dienen hersteld te zijn.

13. QTc met behulp van Fridericia's QT-correctieformule >480 msec.

14. Heeft een ernstige overgevoeligheidsreactie op behandeling met een mAb en/of andere bestanddelen van de onderzoeksinterventie gehad.

15. Heeft eerdere behandeling gehad met behandelingen die gericht zijn op NK.

16. Heeft bestralingstherapie van >30 Gy voor de longen ondergaan binnen 6 maanden vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

17. Heeft een levend of verzwakt vaccin ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie. Toediening van gedode vaccins is toegestaan.

Zie sectie 6.5.2 van het protocol voor informatie over COVID-19-vaccins.

18. Neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een experimenteel middel en krijgt een onderzoeksinterventie, of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel en heeft een onderzoeksinterventie gekregen, of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 28 dagen vóór toediening van MK-4464.

Opmerking: Deelnemers die in de opvolgingsfase van een experimenteel onderzoek zijn opgenomen, kunnen deelnemen zolang de laatste dosis van het eerdere experimentele middel ten minste 4 weken geleden werd toegediend.

19. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B (gedefinieerd als HBsAg-reactief) of bekende actieve hepatitis C-virusinfectie (gedefinieerd als gedetecteerde HCV RNA [kwalitatief]).

Opmerking: Tests voor hepatitis B en hepatitis C zijn niet verplicht tenzij dit door de plaatselijke overheidsdienst voor gezondheidszorg verplicht gesteld wordt.

Zie het protocol voor de volledige lijst van exclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-03-2023

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

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MK4464

Generieke naam: MK4464

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2023

Soort: Eerste indiening

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	CTIS2023-504855-28-00
EudraCT	EUCTR2021-005882-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05514444
CCMO	NL81789.056.22