

Een open-label, fase 2 basket-onderzoek in meerdere centra naar MK-7684A, een co-formulering van vibostolimab (MK-7684) met pembrolizumab (MK-3475), in combinatie met of zonder andere kankerbehandelingen bij deelnemers met geselecteerde solide tumoren

Gepubliceerd: 28-06-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505284-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doel 1: Het vergelijken van MK-7684A met pembrolizumab alleen met betrekking tot ORR bij deelnemers met baarmoederhalskanker bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK7684A-005 / KEYVIBE-005

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Baarmoederhalskanker, blaaskanker, borstkanker, eierstokkanker, endometriumkanker, galwegkanker, hoofd- halskanker, leverkanker, maagkanker, slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2, solide tumoren, Vibostolimab met Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaat voor doel 1: Objectieve response (bevestigde CR of PR)

Uitkomstmaat voor doel 2: Progressievrije overleving (tijd van randomisatie tot eerst gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door iedere reden, welke het eerst plaatsvindt)

Uitkomstmaat voor doel 3: Objectieve response (bevestigde CR of PR)

Uitkomstmaat voor doel 4: Progressievrije overleving (tijd van eerste dosis onderzoeksbehandeling tot eerst gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door iedere reden, welke het eerst plaatsvindt)

Secundaire uitkomstmaten

1) Algehele overleving (OS)

2) Progressievrije overleving (PFS)

- 3) Duur van de response (DOR)
- 4) De verandering ten opzichte van de baseline in HRQoL
- 5) Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-7684A alleen of in combinatie met andere antikankerbehandelingen (gemeten door bijwerkingen / Adverse Events)
- 6) Objectieve response (bevestigde CR of PR)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2020 waren er ongeveer 1,7 miljoen volwassenen in nieuw gediagnosticeerde solide tumoren in de Verenigde Staten. Van deze patiënten zat ongeveer 25% in ziektestadium IV bij diagnose. Voor deze groep patienten is reeds de behandeling met chemotherapie de enige optie, wat gepaard gaat met significante toxiciteiten en lage responspercentages. Voor deze patientenpopulatie is er een on vervulde medische behoefte voor de ontwikkeling van alternatieve behandelingsopties. Daarom zal er met deze study onderzocht worden wat het effect is van een combinatie van Pembrolizumab en Vibostolimab in verschillende gevorderde solide tumoren.

MK-7684A is een co-formulering van 200 mg MK-3475 en 200mg MK-7684. Vibostolimab (MK-7684) is een humaan anti-TIGIT monoklonaal antilichaam dat een binding kan aangaan met de TIGIT receptoren op de T-cellen van ons immuunsysteem. Pembrolizumab (MK-3475) is een humaan anti-PD-1 monoklonaal antilichaam dat een binding kan aangaan met de PD-1 receptoren op de T-cellen van ons immuunsysteem. Deze PD-1-receptor en TIGIT-receptor ligandinteracties zijn belangrijke routes die door tumoren worden ****gekaapt**** om immuuncontroles te onderdrukken. De normale functie van PD-1 en TIGIT, dat onder gezonde omstandigheden tot expressie wordt gebracht op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen, is het afreguleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties. De PD-1/PD-L1-route en TIGIT-route zijn hiermee een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij verschillende gevorderde solide tumoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505284-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doel 1: Het vergelijken van MK-7684A met pembrolizumab alleen met betrekking tot ORR bij deelnemers met baarmoederhalskanker bij wie de tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 1) tot expressie brengen

Doel 2: Het vergelijken van MK-7684A met pembrolizumab alleen met betrekking tot PFS deelnemers met baarmoederhalskanker bij wie de tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 1) tot expressie brengen

Doel 3: Het beoordelen van MK-7684A alleen of in combinatie met andere antikankerbehandelingen met betrekking tot ORR bij deelnemers met geselecteerde solide tumoren, met uitzondering van degenen met baarmoederhalskanker bij wie de tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 1) tot expressie brengen

Doel 4: Het beoordelen van MK-7684A in combinatie met andere antikankerbehandelingen met betrekking tot PFS per RECIST 1.1 op 9 maanden (PFS-9) en 12 maanden (PFS-12) bij proefpersonen met onbehandelde, niet gemuteerde BRCA1/2-status, HRD-negatieve, gevorderde epitheliale eierstokkanker

Onderzoeksopzet

Dit is een niet gerandomiseerde (met uitzondering van Cohort A dat 1:1 gerandomiseerd is), multicenter, multicohort, open-label, fase 2 basket-onderzoek met MK-7684A, een co-formulering van vibostolimab (MK-7684) met pembrolizumab (MK-3475), in combinatie met of zonder andere kankerbehandelingen bij deelnemers met gevorderde solide tumoren

Er zullen ongeveer 610 deelnemers aan het onderzoek worden toegewezen. Screeningsprocedures moeten binnen 28 (of 56) dagen voorafgaand aan de behandeling worden afgerond. Geschikte deelnemers worden in cohort A1 willekeurig of in cohort A2 tot cohort G niet-willekeurig toegewezen aan een van de volgende onderzoeksinterventiegroepen, afhankelijk van het geselecteerde kankertype. Er wordt een veiligheidsinloop uitgevoerd om de verdraagbaarheid en RP2D van lenvatinib, 5*FU/cisplatine en paclitaxel te bepalen, te gebruiken in combinatie met MK*7684A. Aanvullende dosisniveaus zijn alleen opgenomen in de veiligheidsinloop om de dosisbepaling en identificatie van de RP2D af te ronden. De inschrijving kan worden uitgebreid in het geval dat tussenliggende dosisniveaus worden verkend tijdens de veiligheidsinloop om de RP2D voor lenvatinib, 5-FU/cisplatine en paclitaxel te identificeren, te gebruiken in combinatie met MK-7684A. Voortgezette toewijzing aan deze cohorten vindt alleen plaats als de startdosis (d.w.z. dosisniveau 0) wordt vastgesteld als de RP2D.

Met protocol amendement 05 zijn nieuwe cohorten met andere types solide tumoren toegevoegd om veiligheid en effectiviteit van MK7684A te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie verschilt per cohort. Dit betreft zowel de onderzoeksmiddelen als de frequentie, dosis en duur. Mogelijke onderzoeksbehandeling bestaat uit pembrolizumab of MK7684A (combinatie van pembrolizumab en vibostolimab), al dan niet gecombineerd met lenvatinib, chemotherapie (capecitabine, carboplatine, cisplatine, docetaxel, fluorouracil (5-FU), gemcitabine, oxaliplatine, paclitaxel) of bevacizumab. Voor een volledig overzicht wordt naar het protocol gerefereerd.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het nemen van een biopt, bloedafnames, aanleggen van infuuslijn, CT-, MRI- of botscans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt gevraagd om op geregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen. Patiënten zullen verschillende therapieën toegediend krijgen tijdens een drieweekse cycli tot een maximum van 35 behandelingen. Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de studie-interventie tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een experimenteel geneesmiddel.

Pembrolizumab werd toegediend aan een groot aantal kankerpatiënten met een grondig gekenmerkt veiligheidsprofiel en is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen in doses t/m 10 mg/kg om de 2 weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook klinische antitumoractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende soorten kanker.

Beschikbare klinische veiligheidsgegevens gaven aan dat vibostolimab verdragen wordt bij doses tot en met 700 mg, zowel bij gebruik als monotherapie als in combinatie met pembrolizumab. Er werden geen DLT's waargenomen bij een van de vibostolimab-doses die werden getest als monotherapie of in combinatie met pembrolizumab tijdens het dosisverhogings- en bevestigingsgedeelte van onderzoek MK-7684-001, en de MTD werd niet bereikt.

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 proefpersoon kan worden geïnccludeerd in het onderzoek indien de proefpersoon voldoet aan de volgende inclusiecriteria:

1. Heeft histologisch of cytologisch bevestigde, gevorderde (lokaal recidiverende niet-reseceerbare of gemetastaseerde) solide tumor, als volgt:
 - Plaveiselcelcarcinoom, adenoplaveiselcelcarcinoom of adenocarcinoom van de baarmoederhals
 - Endometriumkanker
 - Hoofd-halskanker (HNSCC)
 - Niet-reseceerbaar galadenocarcinoom (galblaas- of galkanaal- [intrahepatisch of extrahepatisch] cholangiocarcinoom)
 - Adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm of gevorderd/gemetastaseerd Siewert-type 1 adenocarcinoom van de GEJ
 - Triple negatieve borstkanker (TNBC)
 - Leverkanker (HCC)
 - Urotheelcarcinoom van het nierbekken, de urineleider, de blaas of de urinebuis
 - Carcinoom van de eierstok, buikvlies (primair) of eileider
 - Maagkanker
2. Heeft meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, zoals beoordeeld door BICR (alleen cohort A1) of door de onderzoeker/radioloog van het lokale centrum (alle andere

cohorten)

3. Kan een nieuw verkregen kern- of excisiebiopt van een tumorlaesie (of een gearhiveerd FFPE-tumorweefselblokje) verstrekken
4. Is een man of vrouw van minstens 18 jaar oud op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming
5. Heeft een ECOG statusscore van 0 of 1 (of 2 voor cohort H), zoals beoordeeld binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
6. Heeft een voorspelde levensverwachting van minstens 3 maanden
7. Mannelijke proefpersonen moeten zich houden aan de vereisten voor anticonceptie
8. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en moeten zich houden aan de vereisten voor anticonceptie
9. De proefpersoon heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming verleend voor het onderzoek
10. Heeft een voldoende gereguleerde bloeddruk met of zonder antihypertensiva. NB: dit geldt alleen voor proefpersonen die lenvatinib zullen krijgen
11. Proefpersonen met een hiv-infectie moeten goed gecontroleerde hiv hebben met ART
12. Proefpersonen die HBsAg-positief zijn, komen in aanmerking als ze gedurende ten minste 4 weken antivirale HBV-behandeling hebben gekregen en voorafgaand aan randomisatie/allocatie niet-detecteerbare HBV-virale belasting hebben
13. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van HCV-infectie komen in aanmerking als de virale lading van HCV bij de screening niet detecteerbaar is
14. Heeft toereikende orgaanfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon moet worden uitgesloten van het onderzoek indien de proefpersoon voldoet aan 1 of meer van de volgende exclusiecriteria:

1. Heeft een voorgeschiedenis van een tweede maligniteit, tenzij een mogelijk genezende behandeling is afgerond zonder aanwijzingen van maligniteit gedurende 3 jaar
2. HIV-geïnfecteerde proefpersonen met een voorgeschiedenis van Kaposi-saroom en/of ziekte van Castleman
3. Heeft eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2- of anti-TIGIT-middel
4. Heeft eerdere systemische antikankerbehandeling gekregen, waaronder onderzoeksmiddelen, binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie/allocatie. NB: dit geldt niet voor de inleidende chemotherapie in cohort I
5. Heeft eerdere radiotherapie gekregen of ervaart stralingsgerelateerde toxiciteiten waarvoor corticosteroïden nodig waren, binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie/allocatie
6. Heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie/allocatie een levend of verzwakt vaccin gekregen

7. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of wordt behandeld met chronische systemische steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie/allocatie
 8. Heeft bekende actieve metastases van het centraal zenuwstelsel en/of carcinomateuze meningitis
 9. Heeft bekende ernstige overgevoeligheid ($\geq$ graad 3) voor de onderzoeksbehandeling of een van hun hulpstoffen
 10. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was
 11. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonie/interstitiële longziekte waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonie/interstitiële longziekte
 12. Heeft een actieve infectie die systemische therapie vereist
 13. Heeft een voorgeschiedenis of huidig bewijs van een aandoening, therapie of laboratoriumafwijking die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelname van de proefpersoon zou kunnen belemmeren
 14. Heeft huidige accumulatie van pleuravocht, ascites of pericardiaal vocht waarvoor drainage of diuretica binnen 2 weken nodig is
 15. Heeft gelijktijdige actieve hepatitis B- en hepatitis C-infectie
 16. Is niet voldoende hersteld van een grote operatie
 17. Het is onwaarschijnlijk dat de proefpersoon aan de vereisten voldoet van het onderzoek
 18. Heeft een allogene orgaantransplantatie ondergaan
 19. Heeft een onderzoeksmiddel gekregen of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt binnen 4 weken voor de eerste dosis onderzoeksbehandeling
- Alle cohorten behalve B1:
20. Heeft bekende MSI-H- of MMR-deficiënte kanker
- Alleen cohorten B1 en B2:
21. Heeft meer dan 1 eerdere systemisch chemotherapieregime gehad
- Voor proefpersonen die lenvatinib zullen krijgen: Cohort B2 & G:
22. Heeft binnen 3 weken een grote operatie ondergaan
 23. Heeft huidige, klinisch relevante fistel graad 3 of hoger
 24. Heeft urine-eiwit ≥ 1 g/24 uur
 25. Heeft een LVEF onder het normale bereik
 26. Heeft radiografisch bewijs van omhulling of invasie van een groot bloedvat, of van intratumorale cavitatie
 27. Heeft een verlenging van het QTc-interval tot >480 ms
 28. Heeft binnen 12 maanden een klinisch significante cardiovasculaire aandoening gehad
 29. Heeft een ernstige niet-genezende wond, zweer of botbreuk
 30. Heeft GI malabsorptie
 31. Heeft actieve bloedspuwing
 32. Heeft slokdarm- of maagvaricesbloeding gehad in de afgelopen 6 maanden (alleen cohort G)
- Cohort D2:
33. Heeft eerder systemische therapie gehad voor gevorderde of niet-reseceerbare galwegkanker

Cohort F:

34. Heeft een voorgeschiedenis van klasse II-IV congestief hartfalen of myocardinfarct binnen 6 maanden voor allocatie

Cohort H:

35. Heeft een ziekte die geschikt is voor lokale therapie die met curatieve bedoeling wordt toegediend

36. Ondergaat hemodialyse

Cohort I:

37. Heeft mucineuze, kiemcel- of borderline-tumor van de eierstok

38. Heeft nog graad 3 of 4 toxiciteit, met uitzondering van alopecia, na chemotherapie toegediend tijdens de inleidende periode

39. Heeft binnen 4 weken voorafgaand aan de chemotherapie tijdens de inleidende periode koloniestimulerende factoren gekregen

40. Wordt beschouwd als van slechte medische kwaliteit risico als gevolg van een ernstige, ongecontroleerde medische aandoening, niet-maligne systemische ziekte of actieve, ongecontroleerde infectie

41. Is <6 maanden voorafgaand aan screening geopereerd voor de behandeling van borderline-tumoren, EOC in een vroeg stadium of eileiderkanker in een vroeg stadium

42. Heeft ongecontroleerde hypertensie

43. Heeft huidige, klinisch relevante darmobstructie (incl. subocclusieve ziekte), abdominale fistel of gastro-intestinale perforatie, gerelateerd aan onderliggende EOC

44. Heeft een voorgeschiedenis van bloeding, bloedspuwing of actieve gastro-intestinale bloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan allocatie

45. Is eerder behandeld voor elk stadium van OC

46. Is een proefpersoon voor wie intraperitoneale chemotherapie is gepland of is toegediend als 1L-therapie

47. Heeft ernstige overgevoeligheid ($\geq$ graad 3) voor pembrolizumab, carboplatine, paclitaxel of bevacizumab en/of een van hun hulpstoffen

48. Heeft een rust-ECG die wijst op ongecontroleerde, mogelijk reversibele hartaandoeningen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, of de proefpersoon heeft een aangeboren lang QT-syndroom

49. Heeft een grote operatie ondergaan binnen 3 weken van allocatie of is niet hersteld van een grote operatie

Cohort J:

50. Heeft plaveiselcelcarcinoom of ongedifferentieerde maagkanker

51. Heeft reeds bestaande perifere neuropathie > graad 1

52. Heeft eerdere therapie gehad voor lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar of uitgezaaide maagkanker

53. Heeft eerder een behandeling gekregen met een middel gericht op een stimulerende of co-remmende T-celreceptor

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-12-2021
Aantal proefpersonen:	12
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:	Kispalyx, Lenvima
Generieke naam:	Lenvatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Vibostolimab/Pembrolizumab co-formulering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2023
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	CTIS2023-505284-36-00
EudraCT	EUCTR2021-001009-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05007106
CCMO	NL77693.056.21