

Monalizumab en trastuzumab in patiënten met uitgezaaide HER2-positieve borstkanker: MIMOSA -studie

Gepubliceerd: 04-06-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Om de activiteit te bepalen (gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage volgens RECIST1.1) van monalizumab en trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52889

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIMOSA

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Borstkanker, HER2 positief

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerde ziekte, HER2 positief, Lesie die otegankelijk is voor biopten, max 3 lijnen palliatieve behandeling, Min 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofddoel:

Om de activiteit te bepalen (gemeten aan de hand van de objectieve respons van RECIST1.1) van monalizumab en trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Om de activiteit te evalueren (gemeten aan de hand van de objectieve respons van RECIST1.1) bij alle geïncludeerde patiënten
- Evalueren van progressievrije overleving volgens RECIST1.1
- Om de algehele overleving te evalueren
- Om de veiligheid van monalizumab en trastuzumab te evalueren als het percentage patiënten met toxiciteit en immuungerelateerde bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hoeksteen van de behandeling van HER2-positieve borstkanker richt zich op HER2 met trastuzumab. Het werkingsmechanisme van trastuzumab is gedeeltelijk gebaseerd op de lysis van tumorcellen via ADCC, een celgemedieerd immuunmechanisme dat NK-cellen vereist. Monalizumab is een antilichaam gericht tegen de remmende receptor NKG2A op NK-cellen en CD8 T-cellen en heeft klinische activiteit aangetoond in combinatie met cetuximab (anti-EGFR-antilichaam) bij hoofd- en halskanker. Onze hypothese is dat de

combinatie van trastuzumab en monalizumab anti-tumorimmunitet kan bevorderen door NK-cellen en CD8 T-cellen in HER2-positieve borstkanker los te laten en daardoor klinische reacties te induceren.

Doel van het onderzoek

Om de activiteit te bepalen (gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage volgens RECIST1.1) van monalizumab en trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Onderzoeksopzet

Om een beeld te krijgen van de reeds aanwezige immunitet worden de stromale tumor-infiltrerende lymfocyten (sTIL's) waarden bepaald tijdens screening.

Klinische werkzaamheid wordt beoordeeld ongeacht de stromale tumor-infiltrerende lymfocyten waarden.

Een optimaal Simon's two-stage design zal worden gebruikt. De nulhypothese dat het werkelijke responspercentage 10% is, zal worden getoetst aan een eenzijdig alternatief. In de eerste fase worden per cohort 11 patiënten opgebouwd. Als er bij deze 11 patiënten 1 of minder reacties zijn, wordt het cohort stopgezet.

Anders worden 8 extra patiënten opgebouwd voor in totaal 19 patiënten. De nulhypothese van een responspercentage van 10% wordt verworpen als 4 of meer responsen worden waargenomen bij 19 patiënten. Dit ontwerp levert een type I foutenpercentage van 0,1 en een vermogen van 0,9 op wanneer het werkelijke responspercentage 35% is. Afhankelijk van de tussentijdse analyse worden maximaal 19 patiënten opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden om de twee weken behandeld met monalizumab (750 mg) en trastuzumab (4 mg / kg) tot progressieve ziekte of ondraaglijke toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

Het belangrijkste risico verbonden aan het gebruik van monalizumab zijn infusiegerelateerde reacties, zoals beschreven in de brochure van de onderzoeker (versie 10.1, gedateerd op 09 nov 2021). Activering van NK-cellen en subset T-cellen door blokkade van remmende receptoren kan mogelijk leiden tot immuungerelateerde bijwerkingen (AE's). Bovendien kan trastuzumab cardiale toxiciteit veroorzaken met een afname van de linkerventrieklejectiefractie. Dit wordt tijdens de proef zorgvuldig gevolgd. Het potentieel van monalizumab (en trastuzumab) om duurzame responsen te induceren door reactivering van T-cellen en NK-cellen kan van voordeel zijn voor patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- Histologisch bevestigde HER2-positieve (immunohistochemie 2+ met SISH-versterking of 3+ ongeacht SISH-versterking) borstkanker. HER2-positiviteit moet zijn beoordeeld op een baseline studiebipt van een metastatische laesie.
- Histologische of cytologische bevestigde lokaal ongeneeslijke of gemetastaseerde ziekte
- Toegankelijke laesie voor studiebiopsieën.

- Toediening van ten minste één lijn van palliatieve behandeling met gedocumenteerde progressie en maximaal drie lijnen van palliatieve chemotherapie in combinatie met HER2-richtmiddelen (TDM-1 wordt beschouwd als één lijn van palliatieve behandeling). Trastuzumab in combinatie met endocriene behandeling is niet gedefinieerd als één behandelingslijn.
 - Gedocumenteerde progressie tijdens eerdere op trastuzumab gebaseerde therapie
 - Meetbare ziekte volgens RECIST1.1 (ten minste één doellaesie)
 - Linker ventriculaire ejectiefractie van 50% of hoger
 - WHO-prestatiestatus van 0 of 1
 - Geen tekenen van een viscerale crisis
 - Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming
- Patiënten met hersenmetastasen komen in aanmerking als ze behandeld zijn, asymptomatisch en er is geen bewijs van MRI-progressie gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de onderzoeksregistratie. Er moet ook geen vereiste zijn voor immunosuppressieve doses systemische corticosteroïden (> 10 mg / dag prednisonequivalenten) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, voortdurende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris
- bekende lokalisatie van de leptomeningeale ziekte
- geschiedenis van het ontvangen van andere therapieën tegen kanker binnen 2 weken na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel
- geschiedenis van immunodeficiëntie, auto-immuunziekte, aandoeningen die immunosuppressie vereisen (> 10 mg dagelijkse prednisonequivalenten) of chronische infecties. Personen met vitiligo, diabetes mellitus type I met een stabiel insulineregime, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is of opgelost astma / atopie bij kinderen, vormen een uitzondering op deze regel. Personen die intermitterend gebruik van bronchusverwijders, geïnhalerde steroïden of lokale steroïde-injecties vereisen, worden niet uitgesloten van het onderzoek. Patiënten met hypothyreoïdie die stabiel zijn op hormoonvervanging, het syndroom van Sjögren of aandoeningen waarvan niet wordt verwacht dat ze zullen terugkeren zonder een externe trigger, worden niet uitgesloten van de studie. Daarnaast worden ook patiënten met de Ziekte van Graves die stabiel zijn op hormoonvervanging niet uitgesloten van de studie. Bijniervervangende doses > 10 mg dagelijkse prednisonequivalenten zijn toegestaan **bij afwezigheid van actieve auto-immuunziekte
- voorafgaande behandeling met blokkade van het immuuncontroleren of andere vormen van immunotherapie, zoals maar niet beperkt tot: anti-PD- (L) 1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4, anti-GITR of CD137 / OX40-agonisten
- voorafgaande behandeling met op HER2 gebaseerde vaccins

- levend vaccin binnen twee weken voor aanvang van de studie, op elk moment tijdens de studie of binnen 5 maanden na de laatste dosis monalizumab.
- Geïnactiveerde vaccins, zoals de seizoensgriepvaccinatie, zijn toegestaan
- geschiedenis van klinisch significante of ongecontroleerde hartaandoeningen, waaronder congestief hartfalen (functionele classificatie van de New York Heart Association ≥ 3), angina, myocardinfarct binnen 12 maanden voorafgaand aan de studiebehandeling of ventriculaire aritmie.
 - actieve andere kanker
 - positieve test voor oppervlakte-oppervlakte-antigeen van het hepatitis B-oppervlak (HBsAg) of ribonucleïnezuur van het hepatitis C-virus (HCV-antilichaam), wat duidt op acute of chronische infectie.
 - allogene stamcel- of orgaantransplantatie, HIV of actieve tuberculose
 - geschiedenis van ongecontroleerde ernstige medische of psychiatrische ziekte
 - Aanwezigheid van een psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema mogelijk belemmert
 - huidige zwangerschap of borstvoeding. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) moeten adequate anticonceptiebescherming gebruiken. WOCBP moet een negatieve zwangerschapstest in serum of urine hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-03-2021
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Monalizumab
Generieke naam:	IPH2201
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trastuzumab
Generieke naam:	Trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2022
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	EUCTR2020-000849-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04307329
CCMO	NL73029.031.20