

Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 2-onderzoek in meerdere centra naar retifanlimab in combinatie met INCAGN02385 (Anti-LAG-3) en INCAGN02390 (Anti-TIM-3) als eerstelijnsbehandeling bij deelnemers met PD-L1-positief (CPS ≥ 1) gerecidiveerd/gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Gepubliceerd: 06-07-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Bepalen van de werkzaamheid van de combinaties van retifanlimab + INCAGN02385 (TG2) en retifanlimab + INCAGN02385 + INCAGN02390 (TG3) in vergelijking met alleen retifanlimab (TG1) in de totale onderzoekspopulatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53614

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Incyte INCAGN 2385-203 Onderzoek

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Hoofd-halskanker; uitgezaaid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Biosciences International Sarl

Overige ondersteuning: Incyte Biosciences International Sarl

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gerecidiveerd/gemetastaseerd, INCAGN02385 (Anti-LAG-3) en INCAGN02390 (Anti-TIM-3), PD-L1-positief (CPS $\geq$ 1), plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS, gedefinieerd als het interval tussen de datum van randomisatie en de vroegste datum van ziekteprogressie, gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1, of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

- Objectieve respons, gedefinieerd als het hebben van een CR of PR, bepaald op basis van de beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.
- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf de vroegste datum van ziekterespons (CR of PR) tot de vroegste datum van ziekteprogressie, op basis van de beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1, of overlijden door welke oorzaak dan ook als dit eerder optreedt dan progressie.
- Ziektebeheersing, gedefinieerd als het hebben van CR, PR of SD ($\geq$ 6 maanden) als beste respons, gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST

v1.1.

- OS, gedefinieerd als het interval tussen de datum van randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.
- AE's, vastgesteld in lichaamssystemen met symptomen, door middel van lichamelijk onderzoek, veranderingen in vitale functies en ECG's, en door evaluaties van bloedmonsters in klinische laboratoria.
- Impact op onderzoeksbehandeling, beoordeeld aan de hand van onderbrekingen van de behandeling, dosisverlagingen en stopzetting van onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens GLOBOCAN epidemiologische schattingen van de incidentie en mortaliteit van kanker wereldwijd, waren er in 2018 ongeveer 835.000 nieuwe gevallen van kanker die voortkwamen uit de lippen, mondholte, orofarynx, hypofarynx en strottenhoofd, de primaire tumorplaatsen die over het algemeen SCCHN omvatten, met de aantal sterfgevallen in hetzelfde jaar ongeveer 431.000. Een groot percentage van de patiënten met SCCHN presenteert zich voornamelijk met lokaal gevorderd stadium III/IV-ziekte die aanvankelijk wordt behandeld met multimodale therapie, waaronder systemische behandeling, bestraling en/of chirurgie. Patiënten die vooruitgang boeken na de initiële definitieve therapie, hebben een volgende behandeling nodig voor R/M-ziekte; patiënten die zich aanvankelijk presenteren met gemetastaseerde ziekte krijgen over het algemeen dezelfde therapie als patiënten met terugkerende ziekte na definitieve behandeling.

Voor patiënten met terugkerende niet-reseceerbare of gemetastaseerde SCCHN is op platina gebaseerde chemotherapie de laatste tien jaar de standaard eerstelijnsbehandeling geweest, met een mediane OS van ongeveer 10 maanden. In 2016 werden de PD-1-remmers nivolumab en pembrolizumab door de FDA goedgekeurd als tweedelijnsbehandeling voor patiënten bij wie progressie was opgetreden na op platina gebaseerde therapie na positieve gegevens die een verbeterde OS van nivolumab/pembrolizumab aantonen ten opzichte van systemische therapie naar keuze van de onderzoeker in deze populatie. In 2019 heeft de goedkeuring van pembrolizumab als eerstelijns therapie, op basis van de resultaten van de

KEYNOTE-048-studie, het behandelingsparadigma voor patiënten met R/M SCCHN veranderd. Pembrolizumab als monotherapie bij patiënten met PD-L1-positieve (CPS-1) tumoren, of in combinatie met chemotherapie, ongeacht de PD-L1-status, vertoonde superieure OS ten opzichte van het EXTREME-regime.

Voor patiënten met R/M SCCHN die progressie hebben geboekt op anti-PD-1-therapie, zijn er beperkte therapeutische opties. Degenen die progressie vertoonden op of na PD-1 plus chemotherapie, kunnen worden behandeld met chemotherapie als monotherapie, cetuximab of andere experimentele therapieën. Degenen bij wie de ziekte voortschrijdt op PD-1-monotherapie kunnen in aanmerking komen voor behandeling met op platina gebaseerde chemotherapieregimes of platina-chemotherapie met één middel, andere chemotherapie met één middel, cetuximab of andere experimentele behandelingen. Hoewel antilichamen gericht op de PD-(L)1-as een revolutie teweeg hebben gebracht in de behandeling van kanker, reageert de meerderheid van de patiënten niet of verliest ze de respons op deze geneesmiddelen. De mechanismen voor het falen van anti-PD-1-therapie zijn slecht begrepen, maar zijn in sommige gevallen waarschijnlijk te wijten aan het bestaan van extra checkpoint-routes die ofwel een respons teniet doen indien aanwezig of een verlies van respons veroorzaken wanneer geïnduceerd. Deze studie heeft tot doel de klinische en biologische effecten te evalueren van het blokkeren van aanvullende belangrijke controlepunten, LAG-3 en TIM-3, die zijn betrokken bij het ontbreken/verlies van respons op PD-1-remmers.

Retifanlimab is een gehumaniseerd, scharniergestabiliseerd monoklonaal IgG4*-antilichaam dat humaan PD-1 herkent. Retifanlimab bevat een humaan IgG4 Fc-domein om de effectorfunctie te beperken, terwijl de neonatale Fc-receptorbinding behouden blijft om de circulerende halfwaardetijd te verlengen. Retifanlimab is ontworpen om zich te richten op cellen die PD-1 tot expressie brengen, waaronder T-cellen, en hun effectorfunctie te ondersteunen/herstellen door checkpoint-remmende interacties tussen PD-1 en zijn 2 liganden, PD-L1 en PD-L2 te blokkeren.

INCAGN02385 is een Fc-gemodificeerd IgG1* monoklonaal antilichaam dat bindt aan humaan LAG-3 met een geschatte affiniteit (KD) van 1,7 nM en werd gekozen voor klinische ontwikkeling op basis van zijn selectiviteit voor humaan LAG-3 zonder kruisreactiviteit met verwante IgSF-eiwitten. INCAGN02385 functioneert als een krachtig LAG-3-antagonistantilichaam via zijn vermogen om LAG-3-binding aan MHC klasse II te remmen, wat leidt tot verbeterde TCR-signalering.

INCAGN02390 is een recombinant, geaglycosyleerd volledig humaan IgG1* monoklonaal antilichaam dat bindt aan de ECD van de TIM-3-receptor.

Antagonistische TIM-3-antilichamen hebben verhoogde antitumoractiviteit aangetoond in verschillende muistumormodellen in combinatie met blokkering van de PD-(L)1-route.

Dit is een gerandomiseerde fase 2-studie om de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van retifanlimab en INCAGN02385 en de tripletcombinatie van retifanlimab, INCAGN02385 en INCAGN02390 te evalueren in vergelijking met alleen retifanlimab bij deelnemers met systemische therapie - naïef, gemetastaseerd of met inoperabele, recidiverende SCCHN waarvan de tumoren PD-L1

tot expressie brengen.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de werkzaamheid van de combinaties van retifanlimab + INCAGN02385 (TG2) en retifanlimab + INCAGN02385 + INCAGN02390 (TG3) in vergelijking met alleen retifanlimab (TG1) in de totale onderzoekspopulatie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van TG2 (retifanlimab + INCAGN02385) en TG3 (retifanlimab + INCAGN02385 + INCAGN02390) in vergelijking met TG1 (retifanlimab alleen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 2-studie om de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van retifanlimab plus INCAGN02385 (TG2) en retifanlimab plus INCAGN02385 en INCAGN02390 (TG3) te evalueren in vergelijking met alleen retifanlimab als eerstelijnsbehandeling bij deelnemers met PD -L1-positieve en systemische therapie-naïeve R/M SCCHN. De onderzoeksbehandeling begint op dag 1. Gerandomiseerde deelnemers zullen de onderzoeksbehandeling voortzetten in cycli van 4 weken gedurende maximaal 2 jaar of totdat aan de stopzettingcriteria is voldaan. De inschrijvingsduur zal naar verwachting ongeveer 12 maanden bedragen. Nadat 30 deelnemers zijn gerandomiseerd en minimaal 4 weken (minimaal 2 doses) zijn behandeld, wordt een tussentijdse veiligheidsanalyse uitgevoerd door een onafhankelijke externe DSMB. - Behandelingsgroep 1 (BG1): retifanlimab en placebo's voor INCAGN02385 en INCAGN02390 o Retifanlimab wordt om de 4 weken via een ader toegediend. o Placebo (voor INCAGN02385) wordt eenmaal per 2 weken via een ader toegediend. o Placebo (voor INCAGN02390) wordt eenmaal per 2 weken via een ader toegediend - Behandelingsgroep 2 (BG2): retifanlimab + INCAGN02385 + placebo voor INCAGN02390 o Retifanlimab wordt om de 4 weken via een ader toegediend. o INCAGN02385 wordt om de 2 weken via een ader toegediend. o Placebo (voor INCAGN02390) wordt eenmaal per 2 weken via een ader toegediend. - Behandelingsgroep 3 (BG3): retifanlimab + INCAGN02385 + INCAGN02390 o Retifanlimab wordt om de 4 weken via een ader toegediend. o INCAGN02385 wordt om de 2 weken via een ader toegediend. o INCAGN02390 wordt om de 2 weken via een ader toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen de procedures en handelingen ondergaan zoals aangegeven in Tabel 3 - tabel 5 van het onderzoeksprotocol. Proefpersonen hebben extra bloed onderzoeken, scans, biopsies and meerdere bezoeken aan het ziekenhuis. Deze zullen meer zijn vergeleken met reguliere zorg.

Mogelijke bekende bijwerkingen worden beschreven in de Investigators Brochure

en patiënteninformatie en kunnen ook tijdens dit onderzoek optreden. Ook bestaat het risico dat onbekende bijwerkingen optreden en bestaat de kans dat de behandeling niet aanslaat bij de patiënt. Raadpleeg IB en patiënteninformatie voor details over mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksbehandelingen. Daarnaast kunnen de studieprocedures (bloedafname, ECG, biopsie, CT/MRI-scan) ook ongemakken opleveren, die beschreven staan **in de patiënteninformatie.

Patienten hebben mogelijk voorbaat bij behandeling met onderzoeksmedicaties en hun ziekte zou kunnen verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Biosciences International Sarl

Rue Docteur -Yersin 12
Morges 1110
CH

Wetenschappelijk

Incyte Biosciences International Sarl

Rue Docteur -Yersin 12
Morges 1110
CH

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)

1. Begrijpend vermogen en bereidheid om een schriftelijke ICF voor het onderzoek te ondertekenen.
2. Leeftijd 18 jaar of ouder (of zoals van toepassing volgens de lokale landvereisten), inclusief op het moment van ondertekening van de ICF.
3. Histologisch of cytologisch bevestigde R/M SCCHN die niet vatbaar is voor therapie met curatieve intentie (chirurgie en/of bestralingstherapie met of zonder chemotherapie). Deelnemers die een potentieel curatieve bergingsoperatie voor recidiverende ziekte weigeren, komen niet in aanmerking.
 - a. In aanmerking komende primaire tumorlocaties zijn orofarynx, mondholte, hypofarynx en strottenhoofd.
 - b. Deelnemers met primaire tumoren van de nasopharynx, sinonasale holte of speekselklier zijn uitgesloten.
 - c. Deelnemers mogen geen eerdere systemische therapie hebben gekregen voor R/M SCCHN.
4. PD-L1-positieve tumorstatus gedefinieerd door CPS $\geq$ 1% per centrale laboratoriumbepaling.
5. Voor deelnemers met primaire orofaryngeale tumoren is gedocumenteerde HPV p16-status vereist op basis van de lokale standaard zorg. HPV p16 status is niet vereist voor andere geschikte SCCHN primaire tumorlocaties.
6. Deelnemer moet minimaal 1 meetbare tumorlaesie hebben per RECIST v1.1.
7. Beschikbaarheid van archiefweefsel voor biomarkeranalyse van een kern- of excisiebiopsie of bereidheid om een nieuwe biopsie te ondergaan.
8. ECOG-prestatiestatus van 0 of 1.
9. Bereidheid om zwangerschap of het verwekken van kinderen te vermijden op basis van de onderstaande criteria:
 - a. Mannelijke deelnemers met reproductief potentieel moeten ermee instemmen passende voorzorgsmaatregelen te nemen om te voorkomen dat ze kinderen krijgen vanaf screening tot 180 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling en mogen gedurende deze periode geen sperma doneren.
 - b. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en een negatieve urinezwangerschapstest vóór de eerste dosis op dag 1 en moeten ermee instemmen passende voorzorgsmaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen vanaf screening tot 180 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling en moet zich in deze periode onthouden van het doneren van eicellen.
 - c. Vrouwelijke deelnemers die niet als vruchtbaar worden beschouwd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Progressieve of terugkerende ziekte binnen 6 maanden na de laatste dosis

systemische behandeling voor lokaal gevorderd SCCHN.

2. Eerdere PD-(L)1-, LAG-3- of TIM-3-gerichte therapie, of een andere checkpointremmertherapie, voor SCCHN (in elke ziektesetting) of enige andere maligniteit.
3. Behandeling met antikankertherapieën of deelname aan een ander interventieel klinisch onderzoek binnen 21 dagen vóór de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling
4. Aanwezigheid van tumoren die grote bloedvaten binnendringen, zoals ondubbelzinnig aangetoond door beeldvorming, en met actieve bloeding.
5. Levensverwachting van minder dan 3 maanden (op basis van het oordeel van de onderzoeker).
6. Deelnemer is niet hersteld tot $\leq$ graad 1 of baseline van resterende toxiciteiten van eerdere therapie (met uitzonderingen voor anemie waarvoor geen transfusieondersteuning nodig is, vermoeidheid of enige graad van alopecia).
7. Deelnemer is niet voldoende hersteld van toxiciteiten en/of complicaties van chirurgische ingrepen voordat de onderzoeksbehandeling werd gestart.
8. Palliatieve bestralingstherapie toegediend binnen 1 week vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling of bestralingstherapie in de thoracale regio die > 30 Gy is binnen 6 maanden vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.
9. Bekende actieve CZS-metastasen en/of carcinomateuze meningitis. Deelnemers worden uitgesloten als het < 4 weken geleden is sinds de bestralingstherapie aan het CZS is toegediend.
10. Deelnemers met laboratoriumwaarden bij screening zoals gedefinieerd
11. Heeft actieve HBV of HCV gekend, gedefinieerd als volgt (testen moeten worden uitgevoerd om te bepalen of patient in aanmerking komt):
 - a. Actieve HBV wordt gedefinieerd als een bekend positief HBsAg-resultaat en positieve totale anti-HBc-resultaten. Opmerking: Wanneer HBsAg negatief is EN HBcAb en/of HBsAb positief is, moet HBV DNA worden gemeten. Als HBV-DNA negatief is, dan kan deze deelnemer worden ingeschreven met nauwlettende monitoring van HBV-activiteiten.
 - b. Actieve HCV wordt gedefinieerd als een positief HCV-antilichaamresultaat en kwantitatieve HCV-RNA-resultaten die groter zijn dan de onderste detectielimieten van de test. Opmerking: Deelnemers die positief zijn voor HCV-antilichamen komen in aanmerking als ze negatief zijn voor HCV-RNA. Deelnemers die definitief de behandeling voor HCV hebben gehad zijn toegestaan, als HCV-RNA niet detecteerbaar is.
12. Deelnemers waarvan bekend is dat ze hiv-positief zijn, tenzij aan alle volgende criteria is voldaan:
 - a. CD4+-telling $\geq 300/\mu\text{L}$.
 - b. Niet-detecteerbare virale lading.
 - c. Antiretrovirale therapie krijgen die geen potentieel risico vormt voor een geneesmiddelinteractie met het toegewezen onderzoeksgeneesmiddel.
13. Elke bekende aanvullende maligniteit die voortschrijdt of actieve behandeling vereist, of een voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen 3 jaar na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van genezen basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige

blaaskanker, intra-epitheliale prostaatkanker neoplasma, carcinoma in situ van de baarmoederhals, of andere niet-invasieve of indolente maligniteit, of kankers waarvan de deelnemer meer dan 1 jaar ziektevrij is na een in opzet curatieve behandeling.

14. Heeft een actieve auto-immuunziekte die systemische immunosuppressie vereist met corticosteroïden (> 10 mg/dag prednison of equivalent) of immunosuppressiva binnen 2 jaar vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.

15. Gebruikt chronische systemische steroïden (> 10 mg/dag prednison of equivalent).

16. Actieve infecties die systemische antibiotica of antischimmel- of antivirale behandeling vereisen (binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling).

17. Bewijs van interstitiële longziekte of voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, of actieve, niet-infectieuze pneumonitis.

18. Geschiedenis van orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie.

19. Het ontvangen van probiotica vanaf de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.

20. Geschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal ECG dat naar de mening van de onderzoeker klinisch relevant is. Screening QTc-interval > 460 milliseconden is uitgesloten

21. Heeft binnen 6 maanden voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een significante cardiale gebeurtenis gehad

22. Heeft een levend vaccin gekregen binnen 30 dagen na de geplande start van de onderzoeksbehandeling.

23. Bekende overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam dat niet onder controle kan worden gebracht met standaardmaatregelen

24. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de componenten van retifanlimab, INCAGN02385 of INCAGN02390 onderzoeksgeneesmiddelformulering (inclusief hulpstoffen en additieven).

25. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

26. Elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de volledige deelname aan het onderzoek zou belemmeren, met inbegrip van het toedienen van de onderzoeksbehandeling en het bijwonen van de vereiste studiebezoeken; een significant risico vormen voor de deelnemer; of interfereren met de interpretatie van onderzoeksgegevens.

27. De volgende deelnemers zijn uitgesloten in Frankrijk: kwetsbare bevolkingsgroepen volgens artikel L.1121-6 van de Franse wet op de volksgezondheid en volwassenen die wettelijk worden beschermd of die niet in staat zijn hun toestemming te geven volgens artikel L.1121-8 van de Franse Wetboek volksgezondheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-08-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INCAGN02385
Generieke naam:	INCAGN02385
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INCAGN0290
Generieke naam:	INCAGN0290
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Retifanlimab
Generieke naam:	Retifanlimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-03-2023
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)

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	EUCTR2021-005775-39-NL
CCMO	NL81256.056.22