

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, wereldwijd fase 3-onderzoek naar monalizumab of placebo in combinatie met cetuximab bij proefpersonen met terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals dat eerder werd behandeld met een immuun checkpoint remmer (INTERLINK-1)

Gepubliceerd: 29-04-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De studie zal het effect van monalizumab en cetuximab (groep A) ten opzichte van placebo en cetuximab (groep B) vergelijken volgens beoordeling van algemene overleving (OS) bij HPV-ongerelateerde deelnemers. De formele statistische analyse zal...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56351

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INTERLINK-1

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker van hoofd en hals, plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerdere behandeling met een immuun checkpoint remmer, Hoofd-halscarcinoom, Monalizumab en Cetuximab, Terugkerend of gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is om de werkzaamheid van monalizumab en cetuximab te beoordelen in vergelijking met cetuximab en placebo in termen van algehele overleving bij HPV-ongerelateerde deelnemers.

Populatie: De primaire populatie is de HPV-ongerelateerde analyseset die alle gerandomiseerde deelnemers omvat die OPV HPV-negatief of niet-OPC zijn, ongeacht de HPV-status.

- Eindpunt: OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van overlijden door gelijk welke oorzaak.
- Bijkomende voorvallen: Als een deelnemer uit het oog verloren is voor opvolging of zijn/haar toestemming intrekt, wordt de OS gecensureerd op basis van de laatst ingevoerde datum waarop bekend was dat de deelnemer in leven was.

- Samenvattende meting: vergelijking van de p-waarde van de behandeling aan de hand van een gestratificeerde log-ranktest en het risicopercentage van groep A ten opzichte van groep B met het betrouwbaarheidsinterval ervan aan de hand van een gestratificeerd Cox proportioneel hazard model.

Secundaire uitkomstmaten

- Het effect van monalizumab en cetuximab (Arm A) te vergelijken met placebo en cetuximab (Arm B) door beoordeling van OS.
 - Het effect van monalizumab en cetuximab (Arm A) te vergelijken met placebo en cetuximab (Arm B) door beoordeling van PFS, ORR en DoR bij deelnemers die niet HPV-gerelateerde zijn en bij alle gerandomiseerde deelnemers.
 - De ziektegerelateerde symptomen, functioneren en HRQoL te beoordelen bij deelnemers behandeld met monalizumab en cetuximab (Arm A) in vergelijking met placebo en cetuximab (Arm B) met behulp van de EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-H & N35-vragenlijsten bij deelnemers die niet HPV-gerelateerd zijn en bij alle gerandomiseerde deelnemers.
 - De PK van monalizumab te beoordelen
 - De immunogeniciteit van monalizumab te onderzoeken
 - De associatie tussen klinische uitkomst en eiwitexpressie in de tumor micro-omgeving te karakteriseren bij deelnemers behandeld met monalizumab en cetuximab (Arm A) of placebo en cetuximab (Arm B) bij deelnemers die niet HPV-gerelateerd zijn en bij alle gerandomiseerde deelnemers.
 - De veiligheid en verdraagbaarheid van monalizumab en cetuximab (Arm A) te beoordelen in vergelijking met placebo en cetuximab (Arm B) bij deelnemers met
- 3 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, wereldwijd fase 3-onderzoek naa ... 25-05-2025

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Over het algemeen blijven de resultaten bij patiënten met R/M SCCHN slecht en zullen de meeste patiënten uiteindelijk ziekteprogressie ervaren en uiteindelijk aan de ziekte overlijden.

Voor 1L-behandeling van R/M SCCHN is de combinatietherapie van cetuximab plus platina en 5-FU gevolgd door cetuximab tot progressie of intolerantie (EXTREME-regime) de standaardbehandeling in de Europese Unie en de VS. In de klinische praktijk worden andere afzonderlijke middelen of combinaties van doubletten, zoals een taxaan of cisplatine plus cetuximab, soms ook gebruikt als 1L-behandeling voor R/M SCCHN wanneer patiënten niet fit genoeg zijn voor het EXTREME-regime.

SCCHN creëert, net als veel andere maligniteiten, een zeer immunosuppressieve omgeving en is vatbaar voor therapeutische interventie met immuunmodulerende middelen. Onlangs ontving de PD-1-remmer pembrolizumab goedkeuring van de Amerikaanse FDA als: (i) een enkelvoudig middel voor de behandeling van 1L van patiënten met gemetastaseerd of met inoperabel, recidief SCCHN bij wie de tumoren PD L1 tot expressie brengen of (ii) in combinatie met platina en 5- FU voor de 1L-behandeling van patiënten met gemetastaseerd of met inoperabele, recidiverende SCCHN.

Patiënten die vooruitgang boeken of intolerant zijn voor 1L-therapie, worden doorgaans behandeld met cetuximab als enkelvoudig middel, chemotherapie met enkelvoudig middel of sinds kort met PD 1-remmers.

Cetuximab bleef gedurende een decennium het enige geneesmiddel dat geïndiceerd was voor de behandeling van patiënten met R/M SCCHN die vorderden na platinabehandeling.

In 2016 heeft de Amerikaanse FDA goedkeuring verleend aan pembrolizumab en een andere PD-1-remmer nivolumab bij patiënten met R/M SCCHN met ziekteprogressie op of na platinatherapie.

Behandeling voor patiënten met R/M SCCHN die vorderen na ontvangst van een PD-1-remmer in monotherapie of pembrolizumab in combinatie met platina-chemotherapie, in de 1L- of tweedelijsinstelling is niet duidelijk gedefinieerd. Aangezien momenteel geen behandelstrategieën in de context van immunotherapie-refractaire ziekten worden goedgekeurd of uniform worden aangenomen door de medische gemeenschap, is een voorgestelde aanpak om een ** patiënt met R/M SCCHN in te schrijven voor een klinisch onderzoek naar combinatie van immunotherapie.

Humaan leukocytenantigeen E (HLA-E) komt tot expressie op tumorcellen bij 78% tot 86% van de patiënten met SCCHN. HLA-E is het ligand van de CD94 / NKG2A-receptoren die worden aangetroffen op NK-cellen en CD8 + T-cellen in een verscheidenheid aan tumortypen, waaronder SCCHN.

De interactie van HLA-E met CD94 / NKG2A-receptor resulteert in de remming van NK-cel en cytotoxische T-lymfocyten-afhankelijke tumorlysis en kan een significant immuun-ontsnappingsmechanisme van tumorcellen vertegenwoordigen. Monalizumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek de functie van CD94 / NKG2A bindt en blokkeert.

Cetuximab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek is gericht tegen de EGFR. De EGFR is een belangrijke regulator van celgroei en differentiatie. EGFR-richting is een belangrijke behandelingsmodaliteit voor hoofd-halskankers. Verschillende onderzoeken hebben gesuggereerd dat ADCC-activiteit belangrijk is voor de klinische werkzaamheid van cetuximab en afhankelijk is van EGFR-expressie van het tumorceloppervlak.

Monalizumab zal naar verwachting de cetuximab-afhankelijke NK-cel-gemedieerde ADCC-activiteit verhogen, wat vervolgens zou kunnen leiden tot een groter klinisch voordeel.

Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkingsmechanisme, werkzaamheid en veiligheid van monalizumab en cetuximab wordt gegeven in de Monalizumab IB en cetuximab (ERBITUX®) huidige Amerikaanse PI of lokaal label.

Doel van het onderzoek

De studie zal het effect van monalizumab en cetuximab (groep A) ten opzichte van placebo en cetuximab (groep B) vergelijken volgens beoordeling van algemene overleving (OS) bij HPV-ongerelateerde deelnemers.

De formele statistische analyse zal worden uitgevoerd om de volgende hoofdhypothesen voor monalizumab plus cetuximab (arm A) of placebo plus cetuximab (arm B) te testen:

- H0: geen verschil tussen arm A en arm B
- H1: verschil tussen arm A en arm B

De studie is gepowered om superioriteit in het OS-voordeel van Arm A versus Arm B aan te tonen bij HPV-ongerelateerde deelnemers met R/M SCCHN die eerder waren behandeld met een ICI.

Er zullen twee geplande tussentijdse analyses en één futiliteitsanalyse voor het onderzoek zijn.

Onderzoeksopzet

De studie D7310C00001 is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische,

wereldwijde fase 3-studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van monalizumab of placebo in combinatie met cetuximab bij patiënten met R/M SCCHN die niet ontvankelijk zijn voor genezende behandeling en die eerder behandeld werden met op platina gebaseerde chemotherapie en een ICI, ongeacht de volgorde van deze behandelingen.

Ongeveer 624 in aanmerking komende deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2: 1 naar een van de volgende behandelarmen:

- Arm A (n = 416): monalizumab en cetuximab
- Arm B (n = 208): placebo en cetuximab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 624 in aanmerking komende deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2: 1 naar een van de volgende behandelarmen. • Arm A (n = 416): monalizumab iv 750 mg Q2W en cetuximab 400 mg / m² iv startdosis gevolgd door 250 mg / m² iv Q1W, volgens label • Arm B (n = 208): placebo iv Q2W en cetuximab 400 mg / m² iv startdosis gevolgd door 250 mg / m² iv Q1W, volgens label Deelnemers worden gestratificeerd door het volgende: • Status van humaan papillomavirus (OPC HPV-positief of OPC HPV-negatief / niet-OPC), • Wereldgezondheidsorganisatie / ECOG PS (0 of 1), en • Aantal eerdere therapieën in de R/M-instelling (1 of 2)

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gedurende het hele onderzoek onderworpen aan de volgende beoordelingen:

- Anamnese (bij screening, ook medische voorgeschiedenis)
- Lichamelijk onderzoek
- HPV status voor OPC deelnemers
- ECOG performance status
- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsritme)
- Lichaamsgewicht meting
- CT scan met IV contrast - MRI
- ECG
- bloed- en urine onderzoek
- vragenlijsten (in het ziekenhuis, met een tablet) (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D-5L, PGIS, PRO-CTCAE, PGI-TT + optioneel SPFQ)
- zwangerschapstest wanneer van toepassing
- AE/SAE beoordeling
- medicatie toediening
- afname biopt (nieuw of <3 maanden oud)

Bloedingen zijn gemeld bij maximaal 10% of meer bij patiënten met hoofd-halskanker. Het is nog niet bekend of het risico op bloedingen bij de experimentele behandeling hoger of lager zou zijn dan bij standaardtherapie.

Monalizumab :

Bijwerkingen die soms voorkomen (bij tussen 1 van de 1000 en 1 van de 100 mensen):

infusie gerelateerde reactie: griepachtige verschijnselen of allergische reacties kort na of binnen een paar uur na het ontvangen van medicijnen met volgende symptomen: blozen, uitslag, koorts, rillingen, koude rillingen of kortademigheid.

Zelden kunnen auto-immuunreacties optreden. De reacties kunnen mild en tijdelijk zijn, maar ze kunnen ook ernstig en permanent zijn.

Combinatie van monalizumab en cetuximab: Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat monalizumab of cetuximab elkaars risico's verhogen wanneer ze samen worden gegeven.

Cetuximab: zeer vaak voorkomende bijwerkingen: milde of matige infusiereactie, acne en huidslag, ontsteking van het slijmvlies, verhoogde bloed leverenzymen, laag magnesiumgehalte in het bloed. Vaak voorkomende bijwerkingen: ernstige infusiereactie, vermoeidheid, uitdroging, hoofdpijn, diarree, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, verlaging van calciumgehalte in het bloed, conjunctivitis

De bijwerkingen kunnen variëren van mild tot ernstig of in enkele gevallen zelfs levensbedreigend zijn. In het onderzoek zijn condities ingebouwd om de bijwerkingen die ernstig kunnen verlopen zo vroeg mogelijk te signaleren.

Ook de studieprocedures kunnen klachten veroorzaken, zoals:

- pijn of bloeditstorting door bloedafname
- uitslag door stickers bij het ECG
- gezondheidsrisico's door bestraling of CT-scan / MRI

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Södertälje na
Södertälje SE151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Södertälje na
Södertälje SE151 85
SE

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. Deelnemer moet ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
2. Histologisch of cytologisch bevestigde R/M SCCHN van de mondholte, orofarynx, hypopharynx of strottenhoofd die vooruitgang hebben geboekt op of na eerdere systemische kankertherapie en niet vatbaar zijn voor curatieve therapie
3. Moet eerder zijn behandeld met een systemische PD- (L) 1-remmer (in elke setting)
4. Voorafgaand platina falen zoals gedefinieerd in het protocol
5. Kreeg 1 of 2 eerdere systemische behandelingen voor R/M SCCHN
6. Ten minste één meetbare laesie door RECIST 1.1 bij baseline.
Tumorbeoordeling door CT-scan of MRI moet binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie worden uitgevoerd.
7. Verstrek vers of recent verworven tumorweefsel (≤ 3 maanden voorafgaand aan screening) voor biomarkertesten. .
8. Alleen voor deelnemers met OPC: bekende HPV-status voorafgaand aan randomisatie
9. WHO / ECOG PS van 0 of 1 bij inclusie
10. Adequate orgaanfunctie (zie definitie in het protocol)
11. Minimale levensverwachting van 12 weken
12. Lichaamsgewicht > 30 kg
13. Man of vrouw
14. Negatieve zwangerschapstest voor vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd.

15. Vrouwelijke deelnemers moeten een jaar na de menopauze zijn, operatief steriel zijn of een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken
16. Mannelijke deelnemers moeten chirurgisch steriel zijn of een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken
17. Kan ondertekende geïnformeerde toestemming geven
18. Verstrekking van ondertekende en gedateerde, schriftelijke ICF voorafgaand aan verplichte studiespecifieke procedures, steekproeven en analyses
19. Verstrekking van ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming voor genetisch monster en analyse (optioneel)
20. Verstrekken van ondertekende en gedateerde schriftelijke Facultatieve Genetische Onderzoek Informatie geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het verzamelen van monsters voor optioneel genetisch onderzoek dat Genomic Initiative ondersteunt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde hoofd-halskanker van een andere primaire anatomische locatie in het hoofd en de nek niet gespecificeerd in de inclusiecriteria, waaronder deelnemers met plaveiselcelcarcinoom van onbekende primaire of niet-plaveiselcelcarcinoom histologieën (bijv. nasopharynx of speekselklier)
2. Eerdere cetuximab-therapie (tenzij in de lokaal geavanceerde instelling met radiotherapie en geen ziekteprogressie gedurende ten minste 6 maanden na de laatste cetuximab dosis)
3. Elke onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE $\geq$ Graad 2 van eerdere behandeling tegen kanker met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden die in de opname zijn gedefinieerd criteria.
4. Heeft carcinomateuze meningitis en / of onbehandelde uitzaaiingen van het centrale zenuwstelsel geïdentificeerd ofwel op de baseline beeldvorming van de hersenen (zie Appendix F) verkregen tijdens de screeningperiode of geïdentificeerd voorafgaand aan de ondertekening van de ICF.
5. Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie
6. Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie
7. Voorgeschiedenis van allergische reacties of overgevoeligheid toegeschreven aan stoffen met een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als cetuximab, monalizumab of een van hun hulpstoffen voor gelijktijdige therapie.
8. Voorgeschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie
9. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immun- of ontstekingsstoornissen

10. Actieve infectie, waaronder tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of het humaan immunodeficiëntievirus
11. Ongecontroleerde bijkomende ziekte
12. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit
13. Gemiddeld QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met Fridericia-formule (QTcF) ≥ 500 ms
berekend op basis van 3 ECG's
14. Elke gelijktijdige behandeling tegen kanker
15. Ontvangst van de laatste dosis antikankertherapie of radiotherapie met curatieve bedoeling ≤ 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie.
16. Huidig ******of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosis onderzoeksinterventie.
17. Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie.
18. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct toegediend in de laatste 28 dagen voorafgaand aan randomisatie of gelijktijdige inclusie in een ander klinisch onderzoek
19. Voorafgaande behandeling met monalizumab

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-02-2021
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet beschikbaar
Generieke naam:	Monalizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
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	EUCTR2019-004770-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04590963

Register

CCMO

ID

NL73538.031.20