

Fase II studie INSPIRE: Ipilimumab met Nivolumab in moleculair geselecteerde patiënten met castratie-resistent prostaatkanker

Gepubliceerd: 02-07-2020 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513186-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel: Het evalueren van de werkzaamheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij moleculair voorgeselecteerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49591

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INSPIRE

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker, vergevorderd prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, Immunotherapie, mCRPC, Therapie op maat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

- ziekte controle ratio (DCR) van >6 maanden; dit omvat SD, PR of CR volgens de beste ORR in evalueerbare patiënten, die allemaal langer dan 6 maanden aanhouden

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid (eerste secundaire eindpunt):

- Percentage graad 3/4 en 5 behandeling gerelateerde bijwerkingen

Werkzaamheid (tweede secundaire eindpunt):

- Best objectief responspercentage (ORR) volgens RECIST1.1-criteria

- Biochemisch responspercentage in week 13 en maximale PSA-afname volgens de criteria voor prostaatkankerwerkgroep 3 (PCWG3)

- Radiografische progressievrije overleving volgens irRECIST1.1

immuungerelateerde responscriteria

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie is een veelbelovende nieuwe behandelingsmodaliteit waarbij middelen worden gebruikt die regulerende immuun-checkpoints remmen (blokkade

van immuun-checkpoint, [ICB]) of co-stimulerende checkpoints stimuleren. Monotherapie ICB is slechts beperkt succesvol gebleken bij patiënten met uitgezaaide castratie-resistente prostaatkanker (mCRPC), waarbij slechts een minderheid van de patiënten baat heeft bij de therapie. Ipilimumab, een CTLA-4-remmer, toont activiteit bij slechts een subgroep van patiënten in zowel de pre-chemotherapie (CA184-095) als post-chemotherapie (CA184-043) setting. Bij de anti-PD-1 / PD-L1-remmers waren er in het nivolumab-cohort van het fase 1-onderzoek CA209-003 17 patiënten met gevorderde CRPC, waarvan 13 evalueerbaar waren voor radiografische respons, allen zonder waargenomen activiteit. Een tussentijd rapport van het fase 2 Keynote-199-onderzoek met pembrolizumab als monotherapie ICB voor 198 patiënten met meetbare ziekte, met en zonder PD-L1-expressie, toonde een algehele ORR van 5% met 2 CR en 7 PR. 20% van de patiënten in alle drie de cohorten vertoonde een klinisch significante ziekte controle ratio (DCR) van ten minste 6 maanden. Het is duidelijk geworden dat monotherapie ICB in een niet voorgeselecteerde populatie te weinig reacties oplevert. Alternatieve strategieën voor succesvolle implementatie van ICB zijn nodig bij dit type kanker.

Gecombineerde ICB met anti-PD-1 en CTLA-4 heeft eerder bewezen de responspercentages te verhogen, maar dit ging ten koste van substantiële behandeling gerelateerde bijwerkingen (TRAE). Dit was bijvoorbeeld te zien in de fase II Checkmate-650-studie met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Hier werd een niet voorgeselecteerde populatie van mCRPC-patiënten behandeld met Nivolumab 1 mg / kg en Ipilimumab 3 mg / kg Q3W voor 4 doses, gevolgd door een onderhoudsdosis van Nivolumab 480 mg Q4W. Gunstige reacties werden waargenomen bij 18% van de patiënten, maar dit regime bleek te toxisch voor verdere ontwikkeling, met slechts 29% die alle vier de combinaties kreeg vanwege stopzetting wegens toxiciteit bij 43 van de 90 patiënten (48%). Een recente studie bij 15 patiënten met mCRPC die een Q3W-regime van 3 mg / kg nivolumab en 1 mg / kg ipilimumab testte, toonde een gunstiger toxiciteitsprofiel. Dit lijkt dan ook een klinisch haalbaar protocol te zijn in een mCRPC-patiëntenpopulatie.

In eerder werk hebben we beoordeeld welke histopathologische en moleculaire kenmerken mogelijk kunnen worden gebruikt om te selecteren voor degenen die vatbaar zijn voor ICB. Unsupervised clustering van genomische aberraties uit whole genome-sequencing data van 197 patiënten werd gebruikt om 3 verschillende immunogene clusters van mCRPC te definiëren A) MSI-signatuur met een hoge tumor-mutatielast; B) BRCA-profiel met veel deleties en een meer dan gemiddelde mutatielast; C) tandem duplicaties.

Onze whole genome sequencing data kon gebruikt worden om de classificatie en stratificatie van moleculaire patiënten te valideren. Daarnaast hebben we met multiplex immunohistochemie aangetoond dat de aanwezigheid van tumorinfiltrerende T-cellen (CD4 / CD8 cytotoxische T-cellen) geassocieerd is met een verhoogde neo-antigeenbelasting door MSI of andere genomische afwijkingen. Onze data geven aan dat $\pm 25\%$ van de mCRPC-patiënten ideale kandidaten zouden zijn voor met biomarker verrijkte immunotherapieonderzoeken

met combinatie-ICB.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513186-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel:

Het evalueren van de werkzaamheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij moleculair voorgeselecteerde patiënten met uitgezaaide castratie-resistente prostaatkanker. Gevoelige patiënten worden geselecteerd op MMRd / hoge mutatiegraad / BRCA-profiel / tandem duplicator-fenotype

-cohort 1 zal de werkzaamheid van de combinatie beoordelen bij mCRPC-patiënten die nog niet eerder ICB kregen

-cohort 2 zal de werkzaamheid van de combinatie beoordelen bij patiënten met eerdere progressie op monotherapie ICB (CTLA-4 of anti-PD1 / PDL1)

Secundair (translationeel) doel:

Het verder optimaliseren en valideren van voorspellende immunogene patronen van biomarkers in weefsel en bloed, geassocieerd met een objectieve respons (OR) en ziekte controle ratio (DCR) van ten minste 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Open-label fase 2-studie om de effecten van 4 cycli van gecombineerde ICB te evalueren, gevolgd door monotherapie nivolumab bij patiënten met een immunogeen mCRPC, gedefinieerd als:

- MMR deficient
- hoge mutatielast
- BRCA-profiel
- tandem duplicator fenotype

1) Werkzaamheid:

-ziekte controle ratio (DCR) van >6mnd; dit omvat SD, PR of CR volgens de beste ORR bij evalueerbare patiënten, die allemaal langer dan 6 maanden duren (eerste primaire eindpunt):

- beste objectieve respons percentage (ORR) volgens RECIST1.1-criteria
- biochemisch respons percentage in week 13 en maximale PSA-afname volgens de criteria voor prostaatkankerwerkgroep 3 (PCWG3)
- radiografische progressievrije overleving volgens immuun gerelateerde responscriteria van iRECIST

2) Veiligheid: percentage van behandeling gerelateerde bijwerkingen van graad 3/4 en 5. Percentage gebeurtenissen dat tot stopzetting heeft geleid.

Percentage behandeling gerelateerde graad 1/2 en 3/4 toxiciteiten.

3) Correlatief onderzoek: longitudinale bloedmonsters (ctDNA-respons,

TCR-diversiteit, T-celdiversiteit en -functionaliteit) en weefsel pre-therapie en optionele postprogressie-verzameling (NGS, RNA-sequencing, multiplex-immunohistochemie).

CT- en botscintigrafiescans zijn vereist voor responseevaluatie, bij baseline in week 6, daarna elke 13 weken tot bevestigde ziekteprogressie volgens iRECIST- en PCWG3-criteria. Tumorbiopsies / materiaalconservering is vereist bij aanvang en na de tweede cyclus (4 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1 en 2: Behandeling met een combinatie van nivolumab 3mg/kg en ipilimumab 1mg/kg (Q3w, 4 keer), gevolgd door nivolumab 480mg vaste dosis (Q4w), tot aan één jaar.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten dat vroege moleculaire profilering de kans vergroot dat de patiënt baat heeft bij gepersonaliseerde therapie, in dit geval immunotherapie. Patiënten met MMR-deficiëntie, hoge mutatie graad of bepaalde groepen patiënten met DNA-schadehersteldefecten, kunnen baat hebben bij checkpoint-immunotherapie. Patiënten kunnen een betere respons en duur van respons hebben dan wanneer ze in een later stadium van de ziekte worden gegeven. Daarom verwachten we dat vroege moleculaire karakterisering en behandeling zullen leiden tot een beter resultaat en een betere levenskwaliteit. Het personaliseren van kankerbehandeling heeft veel voordelen, maar het sequencen van kiemlijn-DNA als referentiemateriaal voor het interpreteren van kankergenetica kan gevolgen hebben die verder gaan dan het bieden van kankertzorg aan een individuele patiënt. Bij het sequencen van kiembaan-DNA kunnen mutaties worden aangetroffen die geassocieerd zijn met een verhoogde gevoeligheid, niet alleen voor erfelijke kankersyndromen, maar ook voor andere ziekten; in die gevallen kan het bekendmaken van kiembaangegevens klinisch relevant en zelfs levensreddend zijn. Aan de andere kant moet kennis van kiembaanmutaties die een bepaald risico met zich meebrengen, ook worden erkend met betrekking tot de emotionele en cognitieve problemen met betrekking tot de onthulling van ongevraagde bevindingen. Het risico op ongevraagde bevindingen is minimaal 1% van de patiënten. Deze ongevraagde bevindingen moeten worden bevestigd door een gevalideerde test en patiënten zullen worden begeleid door een genetische adviseur. De door de patiënten ondertekende ICF bevat de informatie dat dergelijke bevindingen aan de patiënt worden gerapporteerd. Er is een zeer laag risico op biopsiegerelateerde complicaties, dit is ongeveer 1-5% voor graad 1-2 CTCAE-toxiciteit, met <1% voor ziekenhuisopname als gevolg van bloeding, pijn of infectie. Patiënten kunnen niet beslissen over het specifieke onderzoek dat wordt uitgevoerd met hun biomaterialen.

Immunotherapie

ICB (nivolumab of ipilimumab) leidt tot activering van T-cellen, wat potentieel klinische inflammatoire bijwerkingen tot gevolg kan hebben die voornamelijk betrekking hebben op de huid (dermatitis / pruritus), maagdarmkanaal (diarree / colitis), lever (hepatitis), endocriene klieren (bijv. Hypofysitis en bijnier) of schildklierafwijkingen) en andere, minder vaak voorkomende organen (bijv. uveitis / episcleritis). De meeste van deze inflammatoire AE's manifesteren zich aanvankelijk tijdens de behandeling; een minderheid kan echter weken tot maanden na stopzetting van ipilimumab optreden. De meerderheid van de inflammatoire AE's is omkeerbaar met de onderstaande richtlijnen. Wanneer ernstige inflammatoire bijwerkingen optreden, moet ipilimumab of nivolumab permanent worden stopgezet en moet systematische behandeling met hoge doses corticosteroïden worden gestart.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500HB
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)

1. Schriftelijke toestemming.
2. Histologische diagnose van adenocarcinoom van de prostaat. Patiënten zonder histologische diagnose moeten bereid zijn een biopsie te ondergaan om prostaatadenocarcinoom te bewijzen.
3. Gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker (mCRPC), uitgezaaide ziekte gedefinieerd door ofwel meetbare ziekte volgens RECIST1.1-criteria en / of aanwezigheid van botmetastases evalueerbaar volgens PCWG3-criteria. Voor cohort 1 is meetbare ziekte verplicht.
4. Een immunogeen fenotype, bestaande uit een van de volgende criteria:
 - 1, mismatch-repairdeficiëntie en / of een hoge mutatiegraad van >7 mutaties per Mb (cluster A);
 - 2, BRCA2-inactivering en / of BRCAness-profiel (cluster B);
 - 3, een dubbel profiel (cluster C).
5. Leeftijd ≥ 18 jaar.
6. Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) 0 - 1.
7. PSA ≥ 2 ng / ml.
8. Gedocumenteerde bereidheid om een **effectief anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende 7 maanden na de laatste dosis van de behandeling
9. Gedocumenteerd lopend castraat serumtestosteron <50 ng / dL ($<2,0$ nM).
10. Kreeg eerdere castratie door orchidectomie en / of lopende behandeling met luteïniserend LH-RH agonist.
11. Ziekteprogressie middels PSA op basis van PCWG3-criteria en ten minste een van de volgende criteria;
 - a. Botscan: ziekteprogressie zoals gedefinieerd door ten minste 2 nieuwe laesies op botscan.
 - b. Progressie van weke delen ziekte gedefinieerd door gemodificeerde RECIST 1.1.
 - c. Klinische progressie met verergerende pijn en de noodzaak van palliatieve radiotherapie voor botmetastasen.
12. Het hebben van een biopteerbare metastatische laesie en de bereidheid hebben om een **baseline* en tumorbiopsie tijdens behandeling te ondergaan voor NGS en biomarkeranalyses. * Als er voldoende FFPE-materiaal beschikbaar is van een eerdere biopsie in castraat-toestand, kan dit gebruikt worden als baseline-biopt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met checkpoint-immunotherapie (CTLA-4 of PD-1 en PD-L1-antagonisten) voor cohort 1. Voor cohort 2 mogen patiënten eerder zijn behandeld met monotherapie CTLA-4 of PD-1 of PD-L1.
2. Chirurgie, chemotherapie binnen 4 weken voorafgaand aan deelname aan het onderzoek / randomisatie in het onderzoek. Alle andere therapieën voor prostaatkanker, behalve GnRH-analoge therapie en middelen ter voorkoming van osteoporose, zijn niet toegestaan.
3. Radiotherapie binnen 2 weken voor aanvang van de proef.
Stralingsgerelateerde bijwerkingen hoger dan graad 1 of hoger dan baseline.
4. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek en gelijktijdige behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan deelname / randomisatie aan het onderzoek.
5. Geschiedenis van (epileptische) aanvallen of een aandoening die u vatbaar maakt voor dit soort gebeurtenissen, inclusief maar niet beperkt tot onderliggend hersenletsel, beroerte, primaire hersentumoren, hersenmetastasen of alcoholisme.
6. Onbehandelde of symptomatische hersen- of leptomeningeale betrokkenheid.
7. Onvoldoende orgaan- en beenmergfunctie, zoals blijkt uit: a. hemoglobine $<6,2$ mmol / L b. Absoluut aantal neutrofielen $<1,0 \times 10^9$ / L c. Aantal bloedplaatjes $<75 \times 10^9$ / L d. Albumine <30 g / dL. e. ASAT / SGOT en / of ALAT / SGPT $\geq 2,5 \times$ ULN ($\geq 5 \times$ ULN als levermetastasen aanwezig zijn) f. Totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ ULN (behalve voor patiënten met gedocumenteerde ziekte van Gilbert) g. Serumcreatinine $> 1,5 \times$ ULN
8. Elk van de volgende hartfunctie criteria; a: Alle klinisch significante afwijkingen in ritme, geleiding of morfologie van rust-ECG (bijv. compleet linker bundle branch block, derdegraads hartblok)
c. Ervaring met een van de volgende procedures of aandoeningen in de afgelopen zes maanden: coronaire bypass-transplantaat, angioplastiek, vasculaire stent, myocardinfarct, congestief hartfalen NYHA $\geq$ graad 2
d. Ongecontroleerde hypotensie gedefinieerd als - systolische bloeddruk (BP) <90 mmHg en / of diastolische BP <50 mmHg
9. Klinisch significante geschiedenis van leverziekte in overeenstemming met Child-Pugh klasse B of C, inclusief virale of andere hepatitis, huidig ** alcoholmisbruik of cirrose.
10. Historie met klinisch relevante auto-immuunziektes (inclusief de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa). Elke andere bevinding die een redelijk vermoeden geeft van een ziekte of aandoening die het gebruik van nivolumab of ipilimumab contra-indiceert of die de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden of de patiënten een hoog risico op complicaties bij de behandeling geeft.
10. Noodzaak tot chronische behandeling met corticosteroïden van >10 mg prednisolon of $>0,5$ mg dexamethason per dag of een equivalente dosis van andere ontstekingsremmende corticosteroïden. Patiënten bij wie corticosteroïden niet kunnen worden gestopt voordat ze aan het onderzoek deelnemen, mogen maximaal 10 mg prednisolon per dag of equivalent. In het geval van stopzetting van de corticosteroïden is een wash-out van 2 weken (14 dagen) vereist met een verplichte PSA-controle voorafgaand aan het starten van de proef. Als de PSA is gedaald in vergelijking met de waarde die is verkregen vóór het stoppen met

corticosteroïden, komen patiënten niet in aanmerking voor onderzoek. Patiënten kunnen alleen deelnemen aan het onderzoek met een bevestigde PSA-verhoging.

11. Andere maligniteiten dan prostaatkanker binnen 3 jaar voorafgaand aan deelname aan het onderzoek / randomisatie, behalve voor adequaat behandelde basaal of plaveiselcelkanker en niet-spierinvasieve blaaskanker.

12. Actieve tweede maligniteit, behalve basaal of plaveiselcelkanker en niet-spierinvasieve blaaskanker. Andere behandelde maligniteiten met curatieve intentie, inclusief colorectaal kanker, kunnen worden geïnccludeerd na toestemming van de PI.

13. Onopgeloste klinisch significante toxiciteit van eerdere therapie behalve alopecia en graad 1 perifere neuropathie.

14. Onvermogen om te voldoen aan studie- en vervolgpcedures.

15. Patiënten met overheersend kleincellig of neuro-endocrien prostaatkanker komen niet in aanmerking.

16. Patiënten zonder meetbare laesie volgens RECIST1.1 en met een superscan op botsintigrafie die niet evalueerbaar is volgens PCWG3-criteria, komen niet in aanmerking.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-01-2021
Aantal proefpersonen:	69
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo

Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	Ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	CTIS2024-513186-39-00
CTIS	CTIS2024-513186-39-01
EudraCT	EUCTR2020-001240-25-NL
CCMO	NL73634.091.20