



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, AUO-Geschäftsstelle

**Studie zur Erstlinien-Therapie des
unbehandelten fortgeschrittenen oder
metastasierten Nierenzellkarzinoms**



Eine Phase-III-Studie zur pro-aktiven Therapiebegleitung unter Behandlung mit Sunitinib oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bzw. Avelumab in Kombination mit Axitinib eines fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (PREPARE) – AUO-Nr. AN 49/18

H. Rexer¹, Prof. Dr. V. Grünwald², Prof. Dr. C. Doehn³

¹ AUO-Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

² Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

³ Organgruppe Nierenzellkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin

Studieninformationen

Zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (NZK) stehen Sunitinib und andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als Standardtherapie zur Verfügung und erreichen dabei eine Ansprechrate von ca. 30 %. Allerdings brechen 10-20 % der Patienten die Behandlung frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab; diese Patienten können in der Folge eine ungünstige Prognose aufweisen.

Aus anderen onkologischen Erfahrungen ist bekannt, dass ein verbessertes Nebenwirkungsmanagement die Schwere von Nebenwirkungen abmildern, die Zeit bis zu deren Auftreten verlängern und die Lebensqualität verbessern bzw. sogar das Gesamtüberleben verlängern kann.

Deshalb soll in der vorliegenden Studie geprüft werden, ob ein proaktives Coaching bei der Therapie des metastasierten NZK einen Nutzen im Vergleich zur reaktiven Regelversorgung hat.

Seit der Konzeption der PREPARE-Studie stehen mittlerweile neue mRCC-Behandlungsstrategien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (CPI) zur Verfügung. Zu den vielversprechenden Ansätzen gehört die Kombination von CPIs mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie die Kombinationen von Pembrolizumab + Axitinib oder Avelumab + Axitinib.

Mit der Integration von CPIs in den Klinikalltag ist eine neue Komponente immunbedingter unerwünschter Ereignisse (irAE) verbunden. Während irAE des Einzelwirkstoffs CPI in den letzten Jahren Teil der klinischen Realität geworden sind, erhöhen Kombinationstherapien das Risiko einer schweren Toxizität. Darüber hinaus kann die Überschneidung der Toxizitäten zwischen CPIs und TKIs irAE verschleiern und zu einer verzögerten Behandlung führen, wodurch das Risiko einer schweren Toxizität verstärkt wird.

Das Management der Sunitinib-Therapie in PREPARE zielt darauf ab, das Bewusstsein zu schärfen, Patienten anzuleiten und Präventivmaßnahmen in der Routinepraxis umzusetzen.

Dieses Prinzip ist auch für die neuartigen Kombinationstherapien von grundlegender Relevanz, und eine Anpassung der Verfahren innerhalb von PREPARE wird die Registrierung von Patienten ermöglichen, die mit Pembrolizumab + Axitinib oder Avelumab + Axitinib behandelt werden.

Aktuell werden die Patienten 1:1 in zwei Arme randomisiert: In beiden Armen wird Sunitinib gemäß „Standard of Care“ verabreicht. Die Ermöglichung der Aufnahme der CPI-TKI Kombinationen als zusätzliche Kohorten in das Studiendesign wurde inzwischen umgesetzt.

In Arm A erhalten die Patienten zusätzlich ein sogenanntes proaktives, therapiebegleitendes Nebenwirkungsmanagement, auch Coaching genannt, in den ersten 24 Wochen der Therapie. In Arm B erfolgt lediglich ein reaktives Nebenwirkungsmanagement gemäß des lokalen Standards.

Ziele des proaktiven Coachings sind:

- Der Patient soll zum Experten für Nebenwirkungen werden
- Patient und Coach bilden eine therapeutische Allianz
- Vorbeugung von Nebenwirkungen
- Bei Auftreten von Nebenwirkungen frühzeitige und konsequente Therapie
- Verbesserung der Therapieadhärenz

Inhalte des Coachings sind:

- Ausführliche Information über mögliche Nebenwirkungen und deren frühzeitige Anzeichen
- Information über vielfältige Interventionsmöglichkeiten bei Auftreten von Nebenwirkungen und Ermittlung einer Patientenpräferenz für deren Einsatz
- Regelmäßige direkte Kommunikation zwischen Coach und Patient
- Individuelle Unterstützung des Patienten durch den Coach; Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung
- Konzentration auf häufige Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Fatigue, Diarrhoe, Stomatitis und Hand-Fuß-Syndrom.
- Anwendung einer 3stufigen Interventionsstrategie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung

Coach-Training:

- Der Therapiecoach ist Mitarbeiter/in des behandelnden Studienarztes am Studienzentrum
- Er/Sie übernimmt die tragende Rolle im Coaching und ist in der Regel eine Pflegekraft/Study Nurse
- Er/Sie wird durch ein eintägiges Training durch Ärzte und Patientenvertreter auf die Rolle als Coach vorbereitet, entweder als Präsenzschiung oder mittels Video-Tutorial
- Er/Sie erhält ein Coaching-Manual, in dem alle wichtigen Informationen enthalten sind

Primärer Endpunkt der Studie ist die Lebensqualität während der Therapie, ermittelt mit dem FKSI-15-Fragebogen. Sekundäre Endpunkte sind z. B. ORR nach RECIST 1.1, Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche und therapiebedingte unerwünschte Ereignisse.

In diese nationale Studie sollen 430 Patienten in bis zu 100 Zentren eingebracht werden (Abb. 1). Derzeit sind erst 36 Zentren aktiviert, für diese Studie werden also noch Studienzentren gesucht. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an den Autor oder den LKP. Für Patientenüberweisungen können die Kontaktdaten aus der Tabelle 1 entnommen werden. Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Einschluss- und Ausschlusskriterien, anhand deren die Eignung der Patienten beim vorausgehenden Screening festgestellt werden kann. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in Deutschland.

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. V. Grünwald. Seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die AIO-Studien-gGmbH in Berlin. Die Studie ist unter der Nummer NCT03013946 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abb. 1: Teilnehmende Prüfzentren

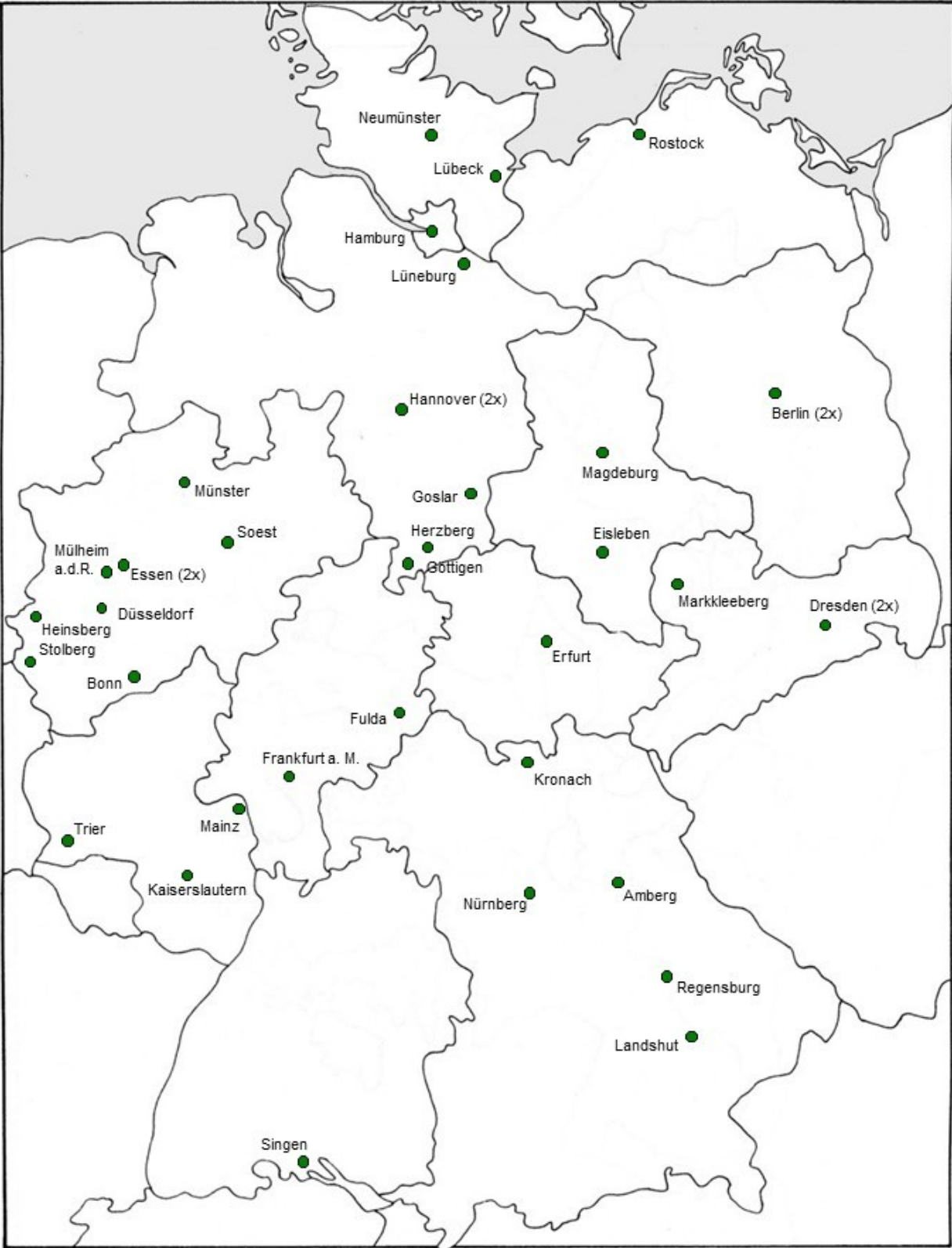


Tabelle 1: Kontaktdaten für Patientenüberweisungen

Stadt	Kontaktdaten
Amberg	Dr. Ludwig Fischer von Weikersthal, Tel.: 09621/381-637, Email: Weikersthal.ludwig@klinikum-amberg.de
Berlin	Dr. Fritz Maiwirth, Tel.: 030/802 087700, E-Mail: dr.maiwirth@onkologie-friedrichshain.de
Berlin	Prof. Dr. Maike de Wit, Tel.: 030/13 01- 42 251, Email: maike.dewit@vivantes.de
Bonn	Prof. Dr. Y.-D. Ko, Tel.: 0228/543-22 03, Email: yon-Dschun.Ko@johanniter-kliniken.de
Dresden	Dr. Lutz Jacobasch, Tel.: 0351/44 00 022, Email: jacobasch@onkologie-dresden.net
Dresden	Dr. Johannes Mohm, Tel.: 0351/44 160-18, Email: mohm@onkopraxis-dresden.de
Düsseldorf	Prof. Dr. Günter Niegisch, Tel.: 069 6301 84778, E-Mail: guenter.nigisch@med.uni-duesseldorf.de
Eisleben	Dr. Ralf Eckert, Tel.: 03475/25 00 59, Email: urologiestudie.eckert@web.de
Erfurt	Dr. Alexander Krebs, Tel.: 0361/654-13 51, Email: urologie@kkh-erfurt.de
Essen	Dr. Ulla von Verschuer, Tel.: 0201/22 36 38, Email: praxis@onkologie-essen.de
Essen	Prof. Dr. Viktor Grünwald, Tel.: 0201/723-34 49, Email: viktor.gruenwald@uk-essen.de
Frankfurt	Dr. Severine Banek, Tel. 069/63 01-84 778, Email: studienzentrale.urologie@kgu.de
Fulda	Prof. Dr. Heinz-Gert Höffkes, Tel.: 0661/84-67 41, Email: hoeffkes.tumorklinik@klinikum-fulda.de
Göttingen	Dr. Arne Strauß, Tel.: 0551/39-66 113, Email: arne.strauss@med.uni-goettingen.de
Goslar	Dr. Mark-Oliver Zahn, Tel.: 05321/68 61-02, Email: studien@onkologie-goslar.de
Hamburg	Prof. Dr. Michael Rink, Tel. 040/74 105-34 45, Email : m.rink@uke.de
Hannover	Dr. Philipp Ivanyi, Tel.: 0511/532-31 40, Email: Ivanyi.philipp@mh-hannover.de
Hannover	Dr. Martin Burmester, Tel.: 0511 9502358, E-Mail: Burmester@vinzenzkrankenhaus.de
Heinsberg	Thomas Kretz, Tel.: 02452/31 13, Email: kretz@urologie-heinsberg.de
Herzberg	Thorsten Werner, Tel. 05521/71 212, Email info@urologie-herzberg.de
Kaiserslautern	Dr. Richard Hansen, Tel.: 0631/41 48-470, Email: pfalz-onko@t-online.de
Kronach	Dr. Martina Stauch, Tel.: 09261 6248-0, E-Mail: f.ehsam@drstauch.de
Landshut	Dr. Ursula Vehling-Kaiser, Tel.: 0871/97 403-445, Email: studien@vehling-kaiser.de
Lübeck	Dr. Nils Gilbert, Tel.: 0451/500-43 699, Email: nils.gilbert@uksh.de
Lüneburg	Dr. Christian Kluike, Tel.: 04131/439-76, Email: kluike@urologie-wasserturm.de
Magdeburg	Dr. Andreas Janitzky, Tel.: 0391/67-15 034, Email: andreas.janitzky@med.ovgu.de
Mainz	Dr. Rene Mager, Tel.: 06131/17-71 83, Email: rene.mager@unimedizin-mainz.de
Markkleeberg	Dr. Matthias Schulze, Tel.: 0341/35 42-755, Email: info@praxis-schulze.de
Mülheim	Dr. Jan Schröder, Tel.: 0208 76981, E-Mail: jan.schroeder@onkologie-mh.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de
Neumünster	Dr. Stefan Mahlmann, Tel. : 04321/405-50 37, Email : stefan.mahlmann@fek.de
Nürnberg	Dr. Marinela Augustin, Tel.: 0911/398-77 46, Email: marinela.augustin@klinikum-nuernberg.de
Regensburg	Dr. Heribert Stauder, Tel.: 0941/36 92-151, Email: heribert.stauder@barmherzig-regensburg.de
Rostock	Dr. Andreas Hübner, Tel.: 0381/76 01 704, Email: wk-nord@hotmail.de
Singen	Dr. Ulrich Banhardt, Tel.: 07731/79 76 60, Email: studie@onkologie-bodensee.de
Soest	Dr. Anke Wortmann, Tel.: 02921 361000, E-Mail: a.liesegang@onkologie-soest.de
Stolberg	Matthias Groschek, Tel.: 02402/76 68 829, Email: m.groschek@onkologie-stolberg.de
Trier	Prof. Dr. Andreas Neisius, Tel.: 0651/20 89-16 80, Email: urologie@bk-trier.de

Tabelle 2: Studieneinschluss- und ausschchlusskriterien (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Inoperables oder metastasiertes Nierenzellkarzinom • Geplante Erstlinientherapie mit Sunitinib oder eine Kombinationstherapie von Axitinib mit Avelumab oder Pembrolizumab • Dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss 	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Krebstherapie für mNZK außer der Studientherapie (Ausnahme palliative Radiotherapie) • Vorbestehende Krebserkrankung (nicht NZK), die voranschreitet oder einer Therapie bedarf (Ausnahme: Basalzellkarzinom der Haut, Cis der Zervix, T1a oder T1b-PCA, oberflächliches Blasenkarzinom (Ta, TiS, T1))

Abbildung 2: Bisherige Rekrutierung in Deutschland

