



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

First-Line-Therapie beim unbehandelten lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Nierenzellkarzinom

English: First line therapy in untreated locally advanced, inoperable or metastatic renal cell carcinoma

Eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Axitinib bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (AN 66/23 of AUO, BO43936/RCC Triplet)

Englischer Titel:

A Randomized, Open-label, Phase II Study of Immune Checkpoint Inhibitor Combinations with Axitinib in Patients with Previously Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma (AN 66/23 of AUO, BO43936/RCC Triplet)

H. Rexer¹, Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Prof. Dr. C. Doehn³

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

² Lead-PI Germany (LPIG), Klinik für Onkologie und Martiniklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

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

Die Leitlinien zum Nierenzellkarzinom empfehlen zur Therapie eines lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms den Einsatz einer Kombination eines PD-1/PD-L1 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren (CPI) mit einem Tyrosinkinase-Hemmer (TKI). Alternativ kann eine Immunkombinationstherapie mit dem PD-1 Inhibitor Nivolumab mit dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko erfolgen. Die objektive Ansprechrates liegt in Abhängigkeit der Therapie zwischen 39 und 71%. Die Dauer des Ansprechens ist allerdings variabel und u.a. von der Ansprechtiefe und der Metastasenlokalisation abhängig.

In dieser Situation prüft die vorliegende Studie den Einsatz einer neuen Immuntherapie RO7247669 (Tobemstomig) in Kombination mit dem TKI Axitinib. Tobemstomig ist ein IgG1-basierter bispezifischer Antikörper, der simultan an die beiden inhibitorischen Immunschnittstellen (Checkpoints) PD-1 (programmierter Zelltod-Protein 1/ CD279) und LAG-3 (Lymphozyten-Aktivator-Gen 3/CD223) bindet (=Zweifache Checkpoint-Blockade). Durch die gleichzeitige Blockade von PD-1 und LAG-3

solle eine verbesserte Aktivierung des Immunsystems erzielt und damit die Effektivität gesteigert werden. Ein dritter Studienarm prüft eine mögliche weitere Verbesserung der Wirkung durch die zusätzliche Hemmung der Immunschnittstelle TIGIT mit Tiragolumab.

In der Studie werden die Patienten 1:1:1 in folgende Behandlungsarme randomisiert:

Arm A: TKI plus „Zweifach-Checkpoint-Blockade“ bestehend aus Axitinib 5mg zweimal täglich fortlaufend und Tobemstomig 600 mg i. v. alle 3 Wochen

Arm B: TKI plus „Dreifach-Checkpoint-Blockade“ bestehend aus Axitinib 5mg zweimal täglich fortlaufend, Tobemstomig 600 mg i. v. alle 3 Wochen und Tiragolumab 600mg i. v. alle drei Wochen

Arm C: Standardtherapie bestehend aus Axitinib 5mg zweimal täglich fortlaufend und Pembrolizumab 200mg Fixdosis alle 3 Wochen

Die Therapie soll in allen Armen über 35 Zyklen durchgeführt werden, sofern kein Progress oder eine schwere Unverträglichkeit auftritt. Unter bestimmten Voraussetzungen ist eine Verlängerung der Therapiezeit möglich.

Primäres Ziel der Studie ist das Progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Ziele werden das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechrate (ORR) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet. Zusätzlich werden die Immunantwort auf Tiragolumab und Tobemstomig und die Safety der Behandlung untersucht. Explorative Auswertungen inkl. Pharmakokinetik-Messungen runden den Erkenntnisgewinn ab.

In diese internationale Studie sollen 210 Patienten (ca. 70 Patienten je Arm) rekrutiert werden, es nehmen insgesamt 6 Zentren in Deutschland teil (Abbildung 1). Für Patientenzuweisungen nehmen Sie bitte direkt Kontakt mit einem nahegelegenen Zentrum auf (Kontakt Daten siehe Tabelle 1). Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Einschluss- und Ausschlusskriterien, anhand derer die prinzipielle Eignung der Patienten für den Studieneinschluss festgestellt werden kann. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in der Studie.

Lead-PI (LPIG) der Studie in Deutschland ist Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Hamburg. Sponsor der Studie ist die F. Hoffmann-La Roche Ltd in Basel, Schweiz. Die Studie ist unter der Nummer NCT05805501 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abb. 1: Teilnehmende Studienzentren

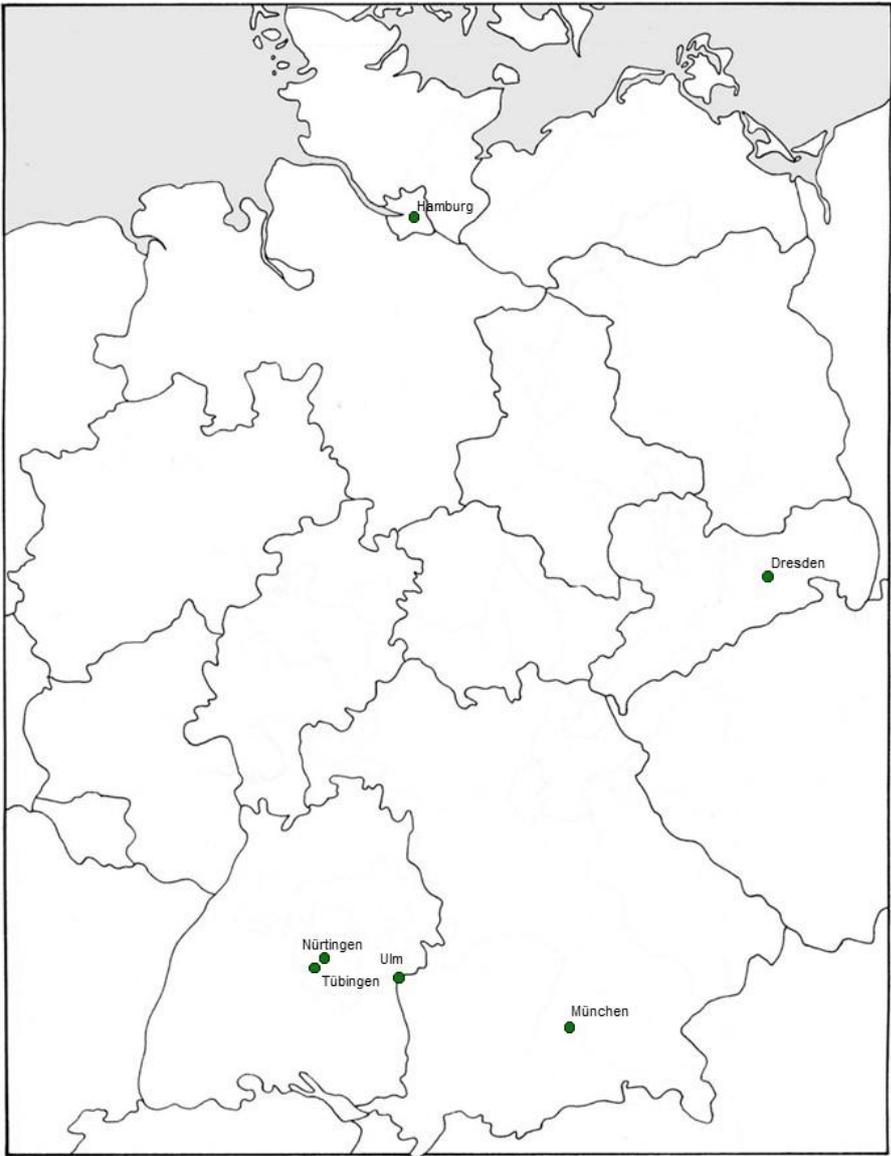


Tabelle 1: Kontaktdaten für Patientenüberweisungen

Ort	Kontaktdaten
Dresden	PD Dr. Angelika Borkowetz, Tel.: 0351/458-18 244, Email: Angelika.Borkowetz@uniklinikum-dresden.de
Hamburg	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/74 10-57 774, Email: g.von-amsberg@uke.de
München	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, Email: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
Ulm	Prof. Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/500-58 180, Email: friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de
Tübingen	Prof. Dr. Steffen Rausch, Tel.: 07071/29-86 111, Email: Steffen.Rausch@med.uni-tuebingen.de

Tabelle 2: Studieneinschluss- und ausschchlusskriterien (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch bestätigtes ccRCC mit oder ohne sarkomatoide Anteilen, Nicht-Klarzellige Subtypen sind nicht erlaubt! - Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom und IMDC-Risikoklasse „intermediate“ (Score 1 oder 2) oder „poor“ (Score 3 bis 6) - Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST 1.1 - ECOG 0-1 - Vorliegen von Tumorgewebe, anhand dessen der PD-L1-Status und/oder andere Biomarker zentral bestimmt werden können. - Adäquate hämatologische- und Organfunktionen - Schriftliches Einverständnis 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms - Einnahme oder Indikation zur Gabe von starken CYP3A4/5-Inhibitoren oder Induktoren - Große chirurgische Eingriffe innerhalb 4 Wochen vor Therapiestart - Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie - Symptomatische, unbehandelte oder aktiv fortschreitende ZNS-Metastasen - Patienten mit asymptomatischen ZNS-Läsionen sind unter bestimmten Voraussetzungen zulässig - Unkontrollierter Tumorschmerz - Symptomatische Läsionen - Diverse schwere Begleiterkrankungen (s. Protokoll)

Abbildung 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf in der Studie

RCC Triplet Rekrutierung in Deutschland

