



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Adjuvante Studie beim Nierenzellkarzinom mit hohem Rezidiv-Risiko nach Nephrektomie:

Eine randomisierte Phase-3-Studie zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom, die sich einer radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen haben und ein hohes Rezidivrisiko aufweisen (CheckMate-914) – AN 44/17 der AUO

H. Rexer¹, PD Dr. F. Imkamp², Prof. Dr. J. Bedke³

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

²Leiter der klinischen Prüfung, Vinzenzkrankenhaus Hannover, Klinik für Urologie, Lange Feldstr. 31, 30559 Hannover

³Organgruppe Nierenkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Die radikale oder partielle Nephrektomie ist die Standardtherapie im Frühstadium eines Nierenzellkarzinoms. Dabei haben Tumore in den Stadien II und III ein hohes Rezidivrisiko und kommen damit für eine adjuvante Therapie in Frage, wofür es allerdings derzeit kein etabliertes Therapieschema gibt.

Nivolumab als Monotherapie wie auch in Kombination mit Ipilimumab erzielte vielversprechende Therapieresultate bei Patienten mit vorbehandeltem oder Therapie-naivem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Deshalb soll in dieser randomisierten, doppelblinden Studie die Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab versus Placebo im adjuvanten Therapieansatz geprüft werden. Die 1:1-Randomisation kann 4 -12 Wochen nach der Nephrektomie erfolgen und wird nach histologischem Ergebnis (pT2/pT3/pT4 oder pT/N1) und Art der Nephrektomie (partiell/radikal) stratifiziert.

In Behandlungsarm A erhalten die Patienten alle 2 Wochen 240 mg Nivolumab und alle 6 Wochen Ipilimumab (1 mg/kg). In Arm B werden in gleicher Häufigkeit Placebo-Infusionen verabreicht. In beiden Armen wird die Behandlung nach 12 Zyklen á 14 Tagen (12 Nivolumab und 4 Ipilimumab Gaben) oder spätestens nach 36 Wochen abgeschlossen. Es folgt eine Nachbeobachtungsphase mit Visiten 30 und 100 Tage nach Therapieende sowie weiteren Follow-Ups zum Überleben alle 12 Wochen für 10 Jahre oder bis zum Versterben oder Studienende.

Primärer Endpunkt der Studie ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS), OS-Raten nach 5 Jahren sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie.

Es sollen ca. 1600 Patienten international in die Studie eingeschlossen werden, davon ca. 45 an acht deutschen Zentren (Abbildung 1). Patientenzuweisungen sind willkommen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Darüber hinaus kann der Link <https://www.bmsstudyconnect.de> für die Studie

genutzt werden. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien für die Vorauswahl geeigneter Patienten. Den bisherigen Rekrutierungsverlauf zeigt Abbildung 2.

Studieninformation:

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Dr. F. Imkamp; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA, München. Die Studie ist unter der Nummer NCT03138512 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abbildung 1: Teilnehmende Studienzentren

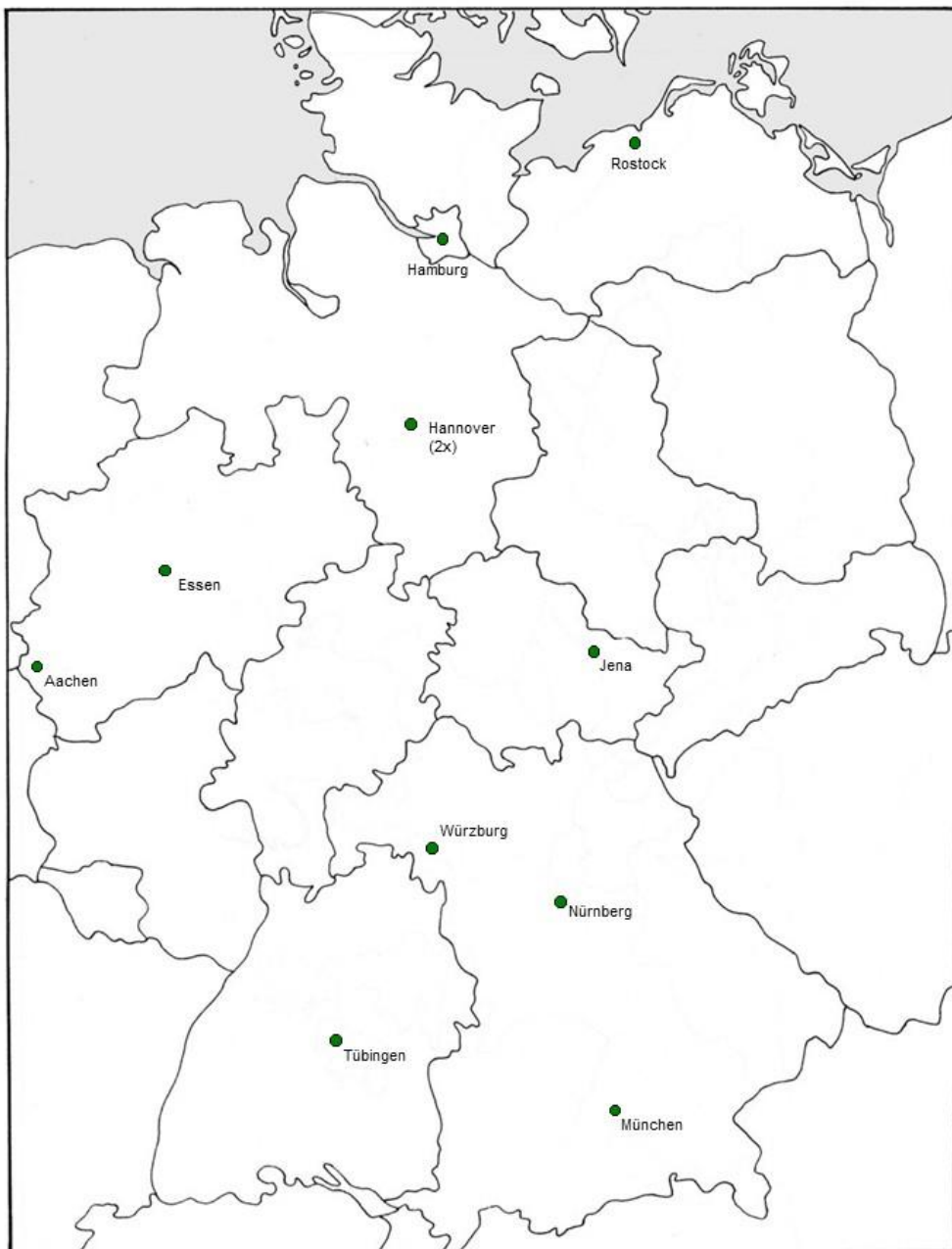


Tabelle 1: Kontaktdaten für Patientenzuweisungen

Ort	Kontaktdaten
Aachen	Dr. Julius van Essen, Tel.: 0241/80-89 375, Email: jvanessen@ukaachen.de
Essen	Dr. Stephan Tschirdewahn, Tel.: 020172383146, Email: stephan.tschirdewahn@uk-essen.de
Hamburg	Prof. Dr. Christian Wülfing, Tel.: 040/18 18 81-16 60, Email: c.wuelfing@asklepios.com
Hannover	Dr. Inga Peters, Tel.: 0511/532-0, Email: peters.inga@mh-hannover.de
Hannover	PD Dr. Florian Imkamp, Tel.: 0511/950-23 41, Email: Florian.imkamp@vinzenzkrankenhaus.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel. 03641/9-32 99 01, Email: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
München	Prof. Dr. med. Michael Staehler, Tel.: 089/44 00-73 530, Email: Michael.Staehler@med.uni-muenchen.de
Nürnberg	PD Dr. Sascha Pahernik, Tel.: 0911/398-30 85, Email: sascha.pahernik@klinikum-nuernberg.de
Tübingen	Prof. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Würzburg	Prof. Dr. Hubert Kübler, Tel.: 0931/201-32 001, Email: urologie@ukw.de

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Schriftliches Einverständnis • Nephrektomie mit vollständiger Tumorresektion innerhalb 4-12 Wochen vor Randomisation. Partielle Nephrektomie bei bestätigten negativen chirurgischen Rändern zulässig (R0). • Überwiegend klarzellige Histologie, sarkomatoide Merkmale zulässig • TNM-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> - pT2a, G3 – 4, N0, M0 oder - pT2b – pT4, G1-4, N0, M0 oder - pT+, N1, M0 • ECOG 0-1 • Vorhandensein von formalin-fixierten und paraffin-eingebetteten Gewebeblöcken oder ungefärbten Tumor-Gewebeschnitten aus 3 Monaten vor der Rekrutierungsphase bzw. aus der Nephrektomie inkl. zugehörigem Befund für eine zentrale Referenzbewertung. (Keine Feinnadelaspirationsbiopsien) 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch oder radiologisch nachgewiesene makroskopische Resterkrankung oder Fernmetastasen • Alle schweren oder ernsthaften, akuten oder chronischen medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Laborauffälligkeiten, durch die sich die Risiken in Verbindung mit der Teilnahme an dieser Studie erhöhen Unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz • Vorherige systemische Tumorthherapie (insbesondere Checkpoint-Inhibitoren) • Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung mit definierten Ausnahmen (Diab. Mell. I, Hypothyreose, Hauterkrankungen) • Indikation zu systemischer Therapie mit Kortikosteroiden (> 10 mg) oder anderen Immunsuppressiva 14 Tage vor Therapiebeginn mit definierten Ausnahmen • Bekannte HIV-Infektion oder bekanntes AIDS

Abbildung 2: Bisherige Rekrutierung

