



AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

H. Rexer, AUO-Geschäftsstelle

Second- oder Third-Line-Therapie des nicht operablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Cabozantinib Monotherapie bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), die während oder nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Behandlung eine radiologische Tumorprogression hatten (AN 52/20 der AUO, CONTACT-03)

H. Rexer¹, Prof. Dr. M. Retz², Prof. Dr. T. Steiner³

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

² Leiterin der klinischen Prüfung (LKP), TU München, Klinikum r. d. I., Urologische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Str. 22, 81675 München

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

Studieninformationen

Für die Second-Line-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms stehen derzeit mehrere Optionen zur Verfügung. Allerdings liegen noch keine Phase-III-Studiendaten zu Therapien nach Versagen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der First-Line-Therapie vor. Die vorliegende Studie soll deshalb in der Zweitlinie und Drittlinie (nach TKI und ICI) den Einsatz von Cabozantinib kombiniert mit Atezolizumab versus einer Cabozantinib-Monotherapie nach Versagen einer Checkpoint-Inhibition überprüfen. Aus einer Vorstudie der Phase Ib gibt es Hinweise, dass die Kombination von Atezolizumab und Cabozantinib gut verträglich und wirksam war, weshalb dieser Behandlungsansatz nun weiter untersucht werden soll.

Die Patienten werden 1:1 randomisiert, dabei wird nach folgenden Faktoren stratifiziert: IMDC-Risikogruppe (niedrig/mittel/hoch bzw. 0, 1-2 oder 3+); Letzte ICI-Therapie (Erstlinie/Zweitlinie) und Histologie (dominierende Klarzell-Komponente ohne sarkomatoide Anteile versus dominierende Nicht-Klarzell-Komponente ohne sarkomatoide Anteile versus jegliche sarkomatoide Komponente). In Arm A erhalten die Patienten 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen plus 60 mg Cabozantinib täglich. Im Kontrollarm B wird eine Cabozantinib-Monotherapie von 60 mg täglich verabreicht.

Primäre Ziele der Wirksamkeit sind progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1 und unabhängig bewertet sowie Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Ziele werden das PFS (bewertet von den Prüfern) sowie die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens (beides nach unabhängiger und Prüfer-Bewertung) untersucht.

In diese internationale Studie sollen insgesamt 500 Patienten eingebracht werden. In Deutschland nehmen 10 Zentren an der Studie teil (Abbildung 1). Für Patientenzuweisungen nehmen Sie bitte

direkt Kontakt mit einem nahegelegenen Zentrum auf (Kontaktdaten Siehe Tabelle 1). Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Einschluss- und Ausschlusskriterien, anhand deren die prinzipielle Eignung der Patienten für den Studieneinschluss festgestellt werden kann.

Leiterin der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. M. Retz. Sponsor der Studie ist die F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel. Die Studie ist unter der Nummer NCT04338269 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abb. 1: Teilnehmende Prüfzentren

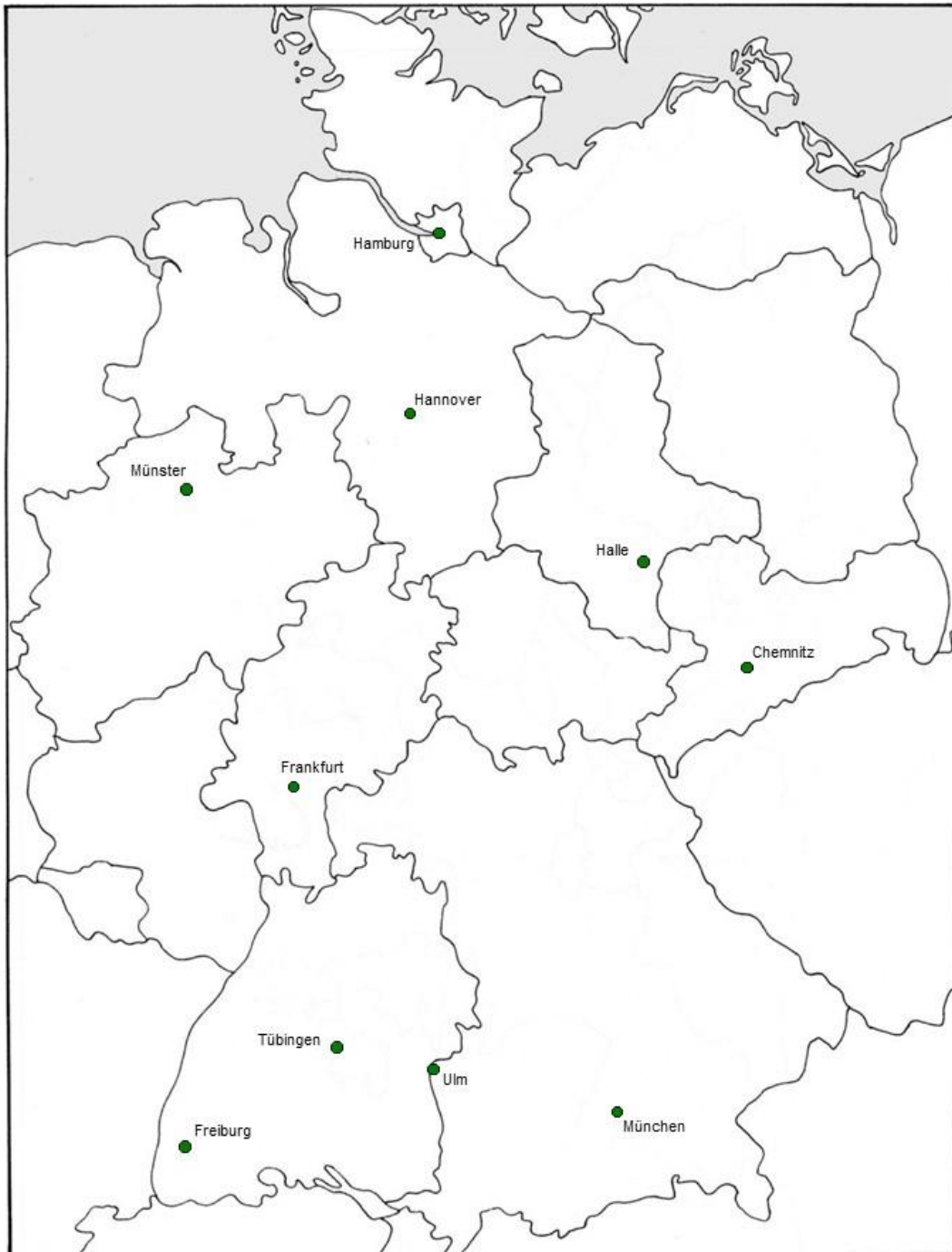


Tabelle 1: Kontaktdaten für Patientenüberweisungen

Stadt	Kontaktdaten
Chemnitz	Dr. Hanjo Belz, Tel.: 0371/430-17 01 Email: B.Hanjo@bethanien-sachsen.de
Frankfurt	Dr. Severine Banek, Tel.: 069/76 01-, Email: Severine.Banek@kgu.de
Freiburg	Dr. Markus Grabbert, Tel.: 0761/270-90 030, Email: markus.grabbert@uniklinik-freiburg.de
Halle	Prof. Dr. Florian Seseke, Tel.: 0345/559-16 51, Email: Florian.Seseke@Martha-Maria.de
Hamburg	PD Dr. Michael Rink, Tel.: 040/74 10-53 445, Email: m.rink@uke.de
Hannover	Dr. Philipp Ivanyi, Tel.: 0511/532-40 77, Email: Ivanyi.philipp@mh-hannover.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-25 22, Email: margitta.retz@lrz.tum.de
Münster	Dr. Katrin Schlack, Tel. 0251/834-46 00, Email: Katrin.Schlack@ukmuenster.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, Email: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Ulm	Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/500-58 153, Email: friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

Tabelle 2: Studieneinschluss- und ausschchlusskriterien (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>Histologisch bestätigtes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC mit Klarzell- oder Nicht-Klarzell-Komponente (nur papillär und unklassifizierbar)</p> <p>Nicht-Klarzell-Komponente anderer Subtypen (z. B. chromophobes RCC) ist nicht erlaubt.</p> <p>RCC mit sarkomatoiden Merkmalen ist erlaubt.</p> <p>Radiologische Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit ICI bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom in der Erst- oder Zweitlinienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die ein ICI-Schema in der Erstlinienbehandlung erhalten haben (z. B. Nivolumab plus Ipilimumab, Pembrolizumab plus Axitinib, Axitinib plus Avelumab) - Patienten, die ICIs als Zweitlinienbehandlung erhalten haben (z. B. TKI als Erstlinienbehandlung und ICI-Schema als Zweitlinienbehandlung) - ICI wird definiert als Anti-PD-L1- oder Anti-PD1-Antikörper einschließlich Atezolizumab, Avelumab, Pembrolizumab oder Nivolumab. Die Ipilimumab-Monotherapie wird nicht als Anti-PD-L1- oder Anti-PD1-Therapie angesehen. - Nur Patienten, bei denen die unmittelbar vorangehende Therapielinie ein ICI war, sind erlaubt (Patienten mit einem Interventionsregime zwischen dem ICI und dem Studienscreening sind ausgeschlossen) <p>Messbare Krankheit nach RECIST v1.1</p> <p>Auswertbarer IMDC-Risiko-Score</p> <p>KPS-Score ≥ 70</p> <p>Patienten > 18 Jahre zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einwilligungserklärung</p>	<p>Behandlung mit Anti-Krebs-Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung</p> <p>Patienten, die Cabozantinib zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Screening erhielten</p> <p>Patienten, die mehr als 1 Regime von ICIs erhielten (z. B. Pembrolizumab und Axitinib als Erstlinienbehandlung und Nivolumab als Zweitlinienbehandlung)</p> <p>Patienten, die mehr als 2 vorherige Therapielinien in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben</p> <p>Patienten, die ICI im adjuvanten Setting erhalten haben (VEGFR-TKI in der Adjuvanz, außer Cabozantinib ist erlaubt)</p> <p>Patienten, die einen „mammalian target of rapamycin (mTOR)“-Inhibitor in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben</p> <p>Symptomatische, unbehandelte oder aktiv progrediente ZNS-Metastasen mit Ausnahmen</p> <p>Leptomeningeale Krankheit in der Vorgeschichte</p> <p>Moderate bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C)</p> <p>Anamnese von anderen Malignomen außer dem RCC innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Malignomen mit einem vernachlässigbaren Metastasierungs- oder Mortalitätsrisiko (z. B. 5-Jahres-OS-Rate $> 90\%$), wie z. B. adäquat behandelte <i>In situ</i>-Karzinome der Zervix, nicht-melanotischer Hautkrebs, lokalisiertes Prostatakarzinom, duktales Karzinom <i>in situ</i> oder Uteruskarzinom im Stadium I</p>