

*H. Rexer, AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de, Prof. Dr. T. Steiner, Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, Prof. Dr. L. Bergmann, Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt.*

24. Februar 2020

---

## Erstlinientherapie beim nicht resektablen/metastasierten nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom

**Eine randomisierte, open-label Phase-II-Studie zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus Sunitinib-Monotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem und fortgeschrittenem (unresektabel oder metastasiert) nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom - SUNNIFORECAST AN 41/16 der AUO.**

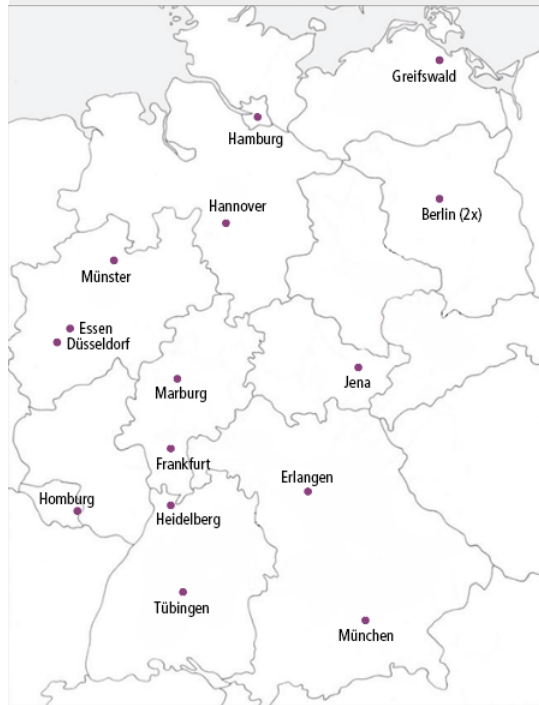
Etwa 25% der Nierenzellkarzinome (RCC) sind vom nicht-klarzelligen Typ. Für diese seltene Tumorart gibt es nur wenige klinische Studiendaten und nur begrenzte Therapieoptionen. Während es für das klarzellige RCC zahlreiche zugelassene Therapieoptionen und Leitlinienempfehlungen gibt, stehen entsprechende Studien zum nicht-klarzelligen RCC noch aus.

Mit der vorliegenden Studie soll deshalb eine Kombinationstherapie aus Nivolumab mit Ipilimumab gegen eine Monotherapie von Sunitinib in dieser speziellen Indikation untersucht werden. Aus entsprechenden Phase-I-Studien gibt es Hinweise darauf, dass eine Kombination der beiden Präparate effektiver ist als die Therapie mit einer Einzelsubstanz.

In diese randomisierte, offene IIT-Studie der Phase II werden Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen (nicht resektabel oder metastasiert) nicht-klarzelligen RCC 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Patienten werden dabei nach Risikogruppen und Histologie (papillär vs. nicht-papillär) stratifiziert. Die Patienten in Arm A erhalten 4 Dosen einer Kombinationstherapie von 3 mg/kg Nivolumab und 1 mg/kg Ipilimumab, intravenös verabreicht alle 3 Wochen. Danach wird 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen intravenös verabreicht. In Arm B wird eine Monotherapie von 50 mg Sunitinib täglich über 4 Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause durchgeführt. Die Behandlung erfolgt bis zum Auftreten einer Progression gemäß RECIST 1.1 oder inakzeptablen Toxizitäten.

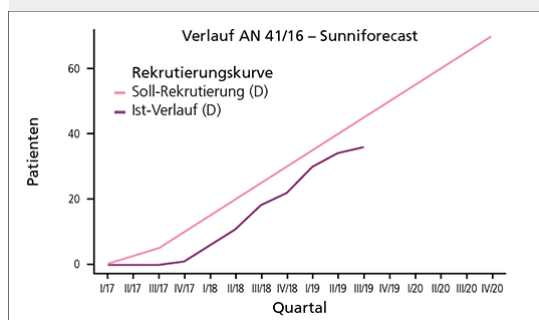


Abb. 1: Teilnehmende Studienzentren.



Hauptziel der Studie ist die Überlebensrate nach 12 Monaten; sekundäre Ziele sind die Überlebensraten nach 6 und 12 Monaten und die Dauer der Response (DoR) in beiden Armen und allen Subgruppen. Weitere sekundäre Ziele sind das progressionsfreie Überleben (PFS), das mediane Gesamtüberleben (mOS) und die objektive Responserate (ORR). Als explorative Ziele werden die Sicherheit und Tolerabilität der Therapien, die Immunogenizität der Kombinationstherapie, potenzielle prädiktive Biomarker, Zusammenhänge zwischen SNPs in bestimmten Genen (z.B. PD-1, PD-L1, PD-2, CTLA-4) und den klinischen Endpunkten bzw. dem Auftreten von Nebenwirkungen sowie krankheitsbezogene Symptome (anhand des FKSI-DRS-Fragebogens) ausgewertet.

Abb. 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf.



In die Studie sollen bis 2020 in 8 europäischen Ländern 306 Patienten in ca. 50 Studienzentren eingebracht werden, davon 60-80 Patienten in 15 deutschen Zentren (Abb. 1). Zuweisungen von Patienten nehmen die teilnehmenden Zentren gerne entgegen, die Kontaktdaten hierfür sind Tabelle 1 zu entnehmen. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in der Studie. Im Folgenden ist eine Auswahl an Ein- und Ausschlusskriterien zur Vorauswahl geeigneter Patienten

aufgelistet.

## Einschlusskriterien

- Schriftliches Einverständnis
- Patienten ab 18 Jahre
- Histologisch oder zytologisch bestätigtes nicht-klarzelliges RCC (mind. 50% nicht-klarzellige Komponente)
- Fortgeschrittenes (nicht resektabel) oder metastasiertes Stadium
- Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1
- Vorlage von Tumormaterial für zentrales Review
- Frauen in gebärfähigem Alter: negativer Schwangerschaftstest und Bereitschaft für adäquate Verhütung
- Männer mit Bereitschaft für adäquate Verhütung
- KPS  $\geq$  70

## Ausschlusskriterien

- Hirnmetastasen, die einer systemischen Kortikoidtherapie bedürfen.
- Tumoren mit klarzelliger Komponente von  $\geq$  50%
- Vorherige Therapie mit VEGF oder VEGF-Rezeptor- und mTOR-Inhibitoren oder Zytokinen
- Vorherige Therapie mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern oder einem anderen ko-inhibitativen T-Zell-Rezeptor
- Autoimmunerkrankung (anamnestisch oder aktiv bzw. V.a.) oder Syndrom, das eine systemische Kortikoidtherapie ( $>$  10 mg täglich) erfordert oder Gabe von Immunsuppressiva
- Anamnese einer Lungenembolie in den letzten 6 Monaten (mit Ausnahmen) und einer tiefen Beinvenenthrombose außer adäquat behandelt.

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.

Stadt	Kontaktdaten
Berlin	Dr. Anne Flörcken, Tel.: 030/450-55 38 22, E-Mail: anne.floercken@charite.de
Berlin	Dr. Jonas Busch, Tel.: 030/450-51 50 71, E-Mail: jonas.busch@charite.de
Düsseldorf	Dr. Günter Niegisch, Tel.: 0221/810-87 76, E-Mail: Guenter.Niegisch@med.uni-duesseldorf.de
Erlangen	PD Dr. Peter J. Goebell, Tel.: 09131/822-31 22, E-Mail: peter.goebell@uk-erlangen.de
Essen	Dr. Andrej Panic, Tel.: 0201/723-32 10, E-Mail: andrej.panic@uk-essen.de
Frankfurt	Prof. Dr. Lothar Bergmann, Tel.: 069/63 01-51 21, E-Mail: l.bergmann@em.uni-frankfurt.de
Greifswald	Dr. Nils Kroeger, Tel.: 03834/86-59 79, E-Mail: kroeger@uni-greifswald.de
Hamburg	Dr. Christoph Seidel, Tel.: 040/74 10-539 80, E-Mail: c.seidel@uke.de
Hannover	Dr. Philipp Ivanyi, Tel.: 0511/532-40 77, E-Mail: ivanyi.philipp@mh-hannover.de
Heidelberg	Dr. Stefanie Zschäbitz, Tel.: 06221/56-35 950, E-Mail: stefanie.zschaebitz@med.uni-heidelberg.de
Homburg	Prof. Dr. Stefan Siemer, Tel.: 06841/16-24 702, E-Mail: stefan.siemer@uks.eu
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Marburg	Prof. Dr. Axel Hegele, Tel.: 06421/586-25 75, E-Mail: Hegele@med.uni-marburg.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, E-Mail: margitta.retz@tum.de
Münster	Prof. Dr. Martin Boegemann, Tel.: 0251/83-47 446, E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-87 222, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist Prof. Dr. L. Bergmann; 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 zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Universität Frankfurt. Die Studie ist unter der Nummer NCT03075423 bei clinicaltrials.gov

registriert.

[Weitere Details zur Studie finden Sie unter www.med4u.org/16487](http://www.med4u.org/16487)