

Een fase 2, gerandomiseerd, open-label onderzoek van Nivolumab gecombineerd met Ipilimumab versus standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld en vooruitstrevend (inoperabel of metastatische) niet-clear cel renaal cel carcinoom

Gepubliceerd: 03-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstellingen • Het algehele overlevingspercentage bij een behandeling van 12 maanden nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergelijken met standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld en gevorderd niet-heldercellig niercelcarcinoom....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55837

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SUNNIFORECAST

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Nierkanker, renaal cel carcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Goethe University Frankfurt

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, University of Frankfurt

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: renaal cel carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het algehele overlevingspercentage na 12 maanden (OS12).

Secundaire uitkomstmaten

- het overlevingspercentage bij 6 en 18 maanden bij de gehele populatie en histologische en prognostische subgroepen.
- het overlevingspercentage (OS)
- Progressie-vrije overleving (PFS)
- Objectieve responspercentage (ORR)
- Veiligheid/verdraagbaarheid
- Kwaliteit van leven (kvl) zoals beoordeeld door FKS-DRS vragenlijst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom: achtergrond en standaardbehandelingen
Niercelcarcinoom (RCC) maakt ongeveer 3 procent uit van alle vormen van kanker in de westerse wereld. Dit komt neer op goed 270.000 nieuwe gevallen per jaar met 116.000 sterfgevallen die hierdoor werden veroorzaakt. Bij 30% van de

proefpersonen wordt op het moment dat de diagnose wordt gesteld, een gemetastaseerde aandoening vastgesteld. Bijna 75% van de gemetastaseerde aandoeningen heeft een heldercellige celhistologie (ccRCC) en ongeveer 25% een niet-heldercellige celhistologie (nccRCC). De meeste klinische studies zijn gericht op ccRCC, zodat zowel de therapeutische opties als de klinische gegevens in nccRCC tamelijk beperkt zijn.

Er staan meerdere scoringssystemen ter beschikking om de prognose bij therapie-naïeve RCC te omschrijven. Twee van de meest gebruikte zijn: het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognose scoringssysteem en het International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognose scoringssysteem. Elk van deze systemen categoriseert patiënten met een goede, intermediaire of slecht prognose, gebaseerd op hoeveel ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (0: goede prognose, 1-2: intermediaire prognose, 3 of meer: slechte prognose). De zes parameters van belang voor IMDC prognostische score classificatie zijn: Karnofsky Performance Status (KPS), tijd van diagnose tot behandeling, hemoglobine waarde, gecorrigeerde calciumconcentratie, absoluut aantal neutrofielen en aantal trombocyten. De vijf parameters opgenomen in de MSKCC prognostische score classificatie zijn: Karnofsky Performance Status (KPS), nefrectomie status, hemoglobine waarde, LDH en gecorrigeerde calciumconcentratie. De tijd van diagnose tot behandeling wordt vaak gebruikt in plaats van de nefrectomie status. Bij elk systeem is aangetoond dat de aanwezigheid van het totaal aantal ongunstige prognostische factoren correleert met de algehele overleving. Ongeveer 25% van de patiënten zitten in de goede-prognose-groep, 50% in die met de intermediaire prognose en 25% in die met de slechte prognose (mediane OS: ~ 9 maanden). In een analyse van 1028 patiënten die het IMDC-systeem gebruikten, lag de mediane overleving voor patiënten met een gunstige, matige en slechte prognose resp. bij 43,2 maanden, 22,5 maanden en 7,8 maanden.

Vóór de goedkeuring van de gerichte behandelingen van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) waren de cytokines IL-2 en IFN α de enige actieve behandelingen voor gevorderd RCC. Echter, wegens het beperkte klinische voordeel en het aanzienlijke toxiciteitsprofiel van elk van deze agentia hebben nieuwere doelgerichte middelen de cytokines bijna volledig vervangen voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom. De erkenning van het belang van de hypoxie-inducerende factor alfa (HIF** signalering bij de pathogenese van heldercellig niercelcarcinoom, leidde tot wijdverbreid onderzoek van twee soorten gerichte therapieën: anti-angiogene agentia en mTOR-remmers. Het aansturen op angiogenese is logisch want constitutieve activering van HIF* leidt tot de upregulatie of activering van verschillende proteïnen met vasculair endotheliale groeifactor (VEGF), wat vervolgens kan leiden tot een uitzaaiing van de tumor en neovascularisatie. Het aansturen op de mTor-route is belangrijk want de activering van de upstream PI3K/Akt/mTOR signaalroute is een methode waardoor constitutieve HIF* activering of upregulatie gebeurt. Momenteel zijn er verschillende middelen voor de behandeling van RCC goedgekeurd in de USA en in de EU; 6 die angiogenese aansturen (m.n. de VEGF-receptor tyrosine kinase remmers (TKIs) Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib en de VEGF-binding monoclonale antilichaam Bevacizumab),

2 die aansturen op de mTOR-route (d.w.z., Everolimus en Temsirolimus) en een checkpoint remmer in de VS en Europa (m.n. Nivolumab). Van deze goedgekeurde agentia, heeft geen enkel een significante statistische verbetering aangetoond bij overleving behalve voor Temsirolimus patiënten met een slechte prognose. Onlangs zijn nieuwe combinaties als Ipilimumab/Nivolumab (alleen voor RCC's met een gemiddeld en hoog risico), Axitinib/Pembrolizumab of Axitinib/Avelumab goedgekeurd voor alle RCC's, onafhankelijk van de histologische entiteit.

Nivolumab gecombineerd met ipilimumab in niercelcarcinoom

De combinatie van nivolumab met ipilimumab werd onlangs onderzocht in de Fase I studie (checkmate 016). Proefpersonen met mRCC (goede/intermediaire MSKCC-score, Karnofsky lichamelijk prestatieniveau $\geq 80\%$; onbehandeld of willekeurig aantal eerdere therapieën) werden gerandomiseerd en kregen nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (arm N3 + I1) of nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (arm N1 + I3) IV Q3W gedurende 4 doses, dan nivolumab 3 mg/kg IV Q2W tot progressie/toxiciteit. De primaire doelstelling was de beoordeling van de veiligheid/tolerantie; de secundaire doelstelling de beoordeling van de antitumor-activiteit. De proefpersonen werden gerandomiseerd tot N3 + I1 (n = 47) en N1 + I3 (n = 47). Ongeveer 50% van de patiënten (n = 47) hadden eerder een systemische therapie (N3 + I1: 22/47; N1 + I3: 26/47) gekregen. Het bevestigde totale responspercentage bedroeg 40.4% in beide armen. De mediane PFS bedroeg 7.7 maanden (N3 + I1) en 9.4 weken (N1 + I3). De mediane OS werd niet bereikt in de N3I1 arm en was 32.6 maanden bij patiënten in de N1I3 arm. Na 12 en 24 maanden was de OS respectievelijk 81% en 67% in de N3I1-arm en 85% en 70% in de N1I3-arm.

De met de behandeling samengaande bijwerkingen werden gezien bij meer dan 90% van de patiënten. Bij resp. 10.6% (N3I1) en 27.7 % (N1I3) van de patiënten moest de behandeling wegens bijwerkingen worden gestaakt. Graad 3-4 behandelgerelateerde bijwerkingen kwamen resp. bij 38.8% en 61.7% van de patiënten voor in N3 + I1 en N1 + I3, zeer vaak: * lipase (14.9% en 27.7%), * ALT (4.3% en 21.3%), diarree (4.3% en 14.9%), colitis (0 en 14.9%), * AST (4.3% en 12.8%), en * amylase (4.3% en 6.4%). Zeer vaak graad 3-4 geselecteerde bijwerkingen waren van gastro-intestinale en hepatische aard (N3 + I1, N1 + I3); gastro-intestinale: 4.3%, 0%; hepatische: 6.4%, 17%. Behandelgerelateerde bijwerkingen (met inbegrip van graad 3-4), die leidden tot het stopzetten en behandelgerelateerde ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij proefpersonen in de N3 + I1 arm dan in de N1 + I3 arm.

Samengevat: een gelijkaardig hoog niveau van klinische activiteit werd waargenomen met N3 + I1 en N1 + I3, maar de N3 + I1 arm toonde een gunstiger veiligheidsprofiel.

Onlangs is de combinatie onderzocht van nivolumab en ipilimumab vergeleken met sunitinib monotherapie in een gerandomiseerd Fase III studie bij patiënten met een heldercellig histologietype (CA209214), de cumulatie is voltooid en de studie bevindt zich in de follow-upfase.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het algehele overlevingspercentage bij een behandeling van 12 maanden nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergelijken met standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld en gevorderd niet-helderendig niercelcarcinoom.

Secundaire doelstellingen

- Het algehele overlevingspercentage bij een behandeling van 6 tot 18 maanden nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergelijken met standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld en gevorderd niet-helderendig niercelcarcinoom.
- De duur van de respons (DOR) voor beide armen en subgroepen.
- De progressievrije overleving van nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergelijken met standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld en gevorderd niet-helderendig niercelcarcinoom.
- De mediane algehele overleving van nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergelijken met standaardzorg bij proefpersonen met eerder onbehandeld niet-helderendig niercelcarcinoom.
- Het objectieve responspercentage (ORR) schatten van nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergeleken met standaardzorg bij patiënten met eerder onbehandeld niercelcarcinoom.

Verkennde doelstellingen

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab gecombineerd met ipilimumab versus standaardzorg.
- Opsporen van de immunogeniciteit van nivolumab en ipilimumab toegediend als combinatietherapie
- Onderzoeken van potentiële voorspellende biomarkers van klinische respons op de nivolumab-ipilimumab combinatie door het analyseren van de tumorsoorten en bloedmonsters op proteïnen en genen betrokken bij het reguleren van de immuunrespons (bijv. PD-1, PD-L1/PD-L2, CXCL10)
- De effecten onderzoeken van enkel-nucleotide polymorfieën (SNPs) in geselecteerde genen bijv. PD 1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4) op klinische eindpunten en/of het optreden van bijwerkingen.
- In elke arm ziektegerelateerde symptomen onderzoeken gebaseerd op de FCSI-DRS-vragenlijst.

Onderzoeksopzet

Opzet en duur van de studie

Dit is een Fase II gerandomiseerde, open-label studie van nivolumab 3 mg/kg, gecombineerd met ipilimumab 1mg/kg elke 3 weken voor 4 doses gevolgd door nivolumab VASTE dosis van 240 mg IV elke 2 weken OF 480 MG IV OM DE 4 WEKEN vs standaardzorg door gebruik te maken van de goedgekeurde dosering en het

behandelplan (50 mg oraal (PO) eenmaal daags gedurende 4 weken gevolgd door een rustperiode van 2 weken, elke cyclus) bij volwassen (* 18 jaar) proefpersonen met ernstig onbehandeld en gevorderd niercelcarcinoom. Bij een aanzienlijke toxiciteit of intolerantie kan het behandelplan worden gewijzigd naar 2 weken therapie en een week onderbreking (2-1 behandelplan) ten behoeve van de onderzoeker.

Er wordt verwacht dat de studie ongeveer 306 proefpersonen randomiseert met gevorderd (inoperabel en/of gemetastaseerd) nccRCC.

Niet-heldercellig RCC wordt gedefinieerd als niercelkanker met een proportie van minstens 50% niet-heldercelligweefsel in de tumor. De inclusie en randomisering is gebaseerd op het lokale pathologische bericht, maar alle soorten kankerweefsel van de primaire of gemetasteerde plaats van aandoening moeten worden gestuurd naar en beoordeeld door de centrale pathologische beoordelaar. De tumorsoorten moeten worden geclassificeerd volgens de WHO-classificatie.

De proefpersonen moeten gevorderde (niet in aanmerking komend voor curatieve chirurgie of bestraling of gemetastaseerd; AJCC stadium IV) nccRCC hebben, en mogen geen voorafgaande systemische therapie voor de behandeling van gevorderd ncRCC hebben gekregen. Voorafgaande adjuvante therapie of neoadjuvante therapie is toegestaan indien deze therapie geen middel bevatte dat aanstuurt op VEGF of VEGF-receptoren en ten minste 6 maanden voor de randomisatie was beëindigd. De proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd en gestratificeerd door de IMDC-prognosescore (0 vs. 1-2 vs. 3-6) en histologie (papillaire vs. niet-papillaire ncRCC). De proefpersonen worden gerandomiseerd naar arm A (nivolumab 3 mg/kg IV gecombineerd met ipilimumab 1 mg/kg IV elke 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab 240 mg (vaste dosis IV elke 2 weken of 480 mg elke 4 weken) of arm B (standaardbehandeling, bijv. Sunitinib, Everolimus, Temsirolimus of een andere goedgekeurde eerstelijnsbehandeling bij RCC). In de standaardbehandeling wordt de behandelingsbeslissing genomen door de onderzoeker, bijv. afhankelijk van lokale en nationale richtlijnen, reeds bestaande ziekten enz.. Er worden geen dosisverhogingen of dosisreducties toegestaan voor nivolumab of ipilimumab wegens gebrek aan werkzaamheid en mogelijke cross-overeffect. Dosisverlagingen als gevolg van toxiciteit voor standaardbehandelingen zijn toegestaan volgens het goedgekeurde productetiket volgens bijbehorende SmPC.

De proefpersonen worden beoordeeld volgens de respons (RECIST 1.1) d.m.v. CT of MRI te beginnen 12 weken ($\pm$ 1 week) vanaf de randomisatie en continu elke 12 weken ($\pm$ 1 week) tot progressie of stopzetten van de behandeling of einde van de klinische studie, als dit een latere datum is). De proefpersonen worden toegestaan de combinatie van nivolumab + ipilimumab opnieuw te verhogen als ze minder dan 4 toedieningen ipilimumab voor in het totaal 4 toedieningen (met inbegrip van de inductiefase) òf de studiemedicatie voort te zetten na de initiële RECIST 1.1. of eRECIST-gedefinieerde progressie door de onderzoeker om klinisch voordeel en tolerantie van het studiemedicatie te ontleen. Deze proefpersonen dienen de studiebehandeling te staken als verdere progressie gedocumenteerd is.

Deze studie bestaat uit 3 fasen: screening, behandeling en follow-up.

Screeningfase:

- Begint met het vaststellen van de eerste criteria waaraan de proefpersoon moet voldoen en het ondertekenen van de formulieren voor geïnformeerde toestemming
- Monsters voor de centrale pathologie:
- Het tumorweefsel moet naar het centrale laboratorium worden gestuurd voor een onafhankelijke en uniforme centrale histologische bepaling en analyse van de biomarkers. Dit dient te geschieden meteen na opneming van de patiënt in de studie. Indien er niet voldoende tumorweefsel aanwezig is vóór de start van de screeningfase, moeten de proefpersonen erin toestemmen dat bijkomend tumorweefsel wordt ontnomen, anders kunnen de patiënten niet deelnemen. Ten minste twee tumorpreparaten en alle gekleurde objectglaasjes zouden verkieslijker zijn. Met uitzondering van twee tumorpreparaten worden alle weefselsamples na de analyse ervan teruggestuurd. Gewoonlijk ontvangen de onderzoekers het centrale pathologische bericht binnen 6 werkdagen.
- 2 PAXGen ccf DNA bloedbuisjes, elk 5 - 10 ml, kunnen met de normale post worden verstuurd.
- 1 PAXGen RNA bloedbuisje, 5 - 10 ml, moet worden bewaard bij -20/-70°C en op droog ijs worden verstuurd.
- 1 PAXGen DNA bloedbuisje, 5 - 10 ml, kan met de normale post worden verstuurd.
- 2 standaard serumbuisjes, elk met 5 ml, moeten worden gecentrifugeerd en bewaard in gelijke delen van 1 ml bij -80°C en op droog ijs worden verstuurd.
- Vóór de toediening van de studiemedicatie dient een negatieve zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden, te worden gedocumenteerd.
- De proefpersoon is ingeschreven d.m.v. een definitieve aanmelding per fax, waaronder de e-mail ter bevestiging van de pathologisch bepaling, een kopie van de lokale pathologische diagnose en een e-mail ter bevestiging van bloedmonsters (Engels). De lokale pathologische diagnose kan voldoende zijn voor de opneming in de studie als het centrale pathologische evaluatieverslag niet binnen 6 werkdagen beschikbaar is of in het geval dat er dringende medische behandeling vereist is, bevestigd door de onderzoeker.
- Het centrum ontvangt de bevestiging van aanmelding per e-mail of fax en meldt de patient willekeurig aan in het eCRF. Bevestiging van het randomisatieresultaat is automatisch gegenereerd en wordt per email naar de site verzonden.

Behandelingsfase:

- Begint met de randomisatie. De proefpersonen wordt willekeurig toegewezen aan ofwel de nivolumab gecombineerd met ipilimumar arm (arm A) of de standaardzorg arm (arm B).
- Tijdens de behandelingsfase dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd elke 4-6 weken een negatieve zwangerschapstest te worden gedocumenteerd.
- Binnen de 5 dagen na de randomisatie dienen de proefpersonen de eerste dosis van de studiemedicatie te ontvangen (Dag 1 van Cyclus 1).
- Laboratoriumonderzoek (tijdens de studie) (Cyclus 2 en later) dient binnen 72

uur voor de dosering te worden verricht.

- Bijwerkingen moeten bij elk kliniekbezoek (ziekenhuisopname) worden gedocumenteerd.

Bloedmonsters worden genomen volgens het schema in rubriek 7 van het protocol.

- De dosering van de studiemedicatie kan wegens toxiciteit worden vertraagd.
- Er wordt ervan uitgegaan dat elke cyclus tijdens de behandelingsfase 6 weken zal duren, behalve als er vertragingen zijn.

Voor proefpersonen in de nivolumab + ipilimumab arm (arm A).

- Inductiefase nivo/ipi: nivolumab (3 mg/kg) en ipilimumab (1 mg/kg) worden elke 3 weken toegediend tot een totaal van 4 doses

- Onderhoudsfase NIVO: nivolumab VASTE dosis van 240 mg IV elke 2 weken OF 480 MG IV OM DE 4 WEKEN

Voor proefpersonen in de sunitinib arm (arm B)

Begin Cyclus 1:

- De standaardbehandeling wordt toegediend volgens de goedgekeurde etikettering van het betreffende middel. 1 therapiecyclus is gedefinieerd als een behandelingsperiode van 6 weken (inclusief 2 weken rust in het geval van Sunitinib).

Voor alle proefpersonen, onafgezien de arm:

- De behandelde proefpersonen worden beoordeeld volgens de respons d.m.v. CT of MRI volgens de RECIST 1.1 richtlijnen te beginnen 12 weken ($\pm$ 1 week) vanaf de randomisatie en continu elke 12 weken ($\pm$ 1 week) tot progressie of stopzetten van de behandeling of einde van de klinische studie, als dit een latere datum is). De patiënten dienen dezelfde beeldvorming (CT of MRI) te krijgen voor de follow-up. Deze behandelingsfase eindigt als de proefpersoon met de onderzoeksmedicatie stopt.

Follow-up fase

- Begint wanneer het besluit is genomen om voor een proefpersoon de studiemedicatie stop te zetten (geen verdere behandeling met studiemedicatie).
- Proefpersonen die de behandeling staken voor andere redenen dan tumorprogressie, zullen een verdere beoordeling van de tumor om de 12 weken krijgen tot de tumorprogressie is gedocumenteerd of de studie is stopgezet, naargelang van wat zich het eerst voordoet.
- De proefpersonen worden opgevolgd voor geneesmiddelgerelateerde toxiciteiten, tot deze toxiciteiten verdwijnen, tot beginwaarde terugkeren of wanneer geacht wordt dat ze onomkeerbaar zijn. Alle bijwerkingen worden minstens 30 dagen gedocumenteerd na de laatste dosering.
- Na afloop van de eerste beide follow-ups, worden de proefpersonen elke 3 maanden opgevolgd voor overleving (kan d.m.v. een telefoontje).
- PRO-instrumenten worden vervolledigd volgens het schema.

De totale duur van de studie vanaf het begin van de randomisatie tot de

slotanalyse van de overleving wordt geschat op 5 jaar (42 maanden vanaf de opbouw + 18 maanden follow-up), uitgaande van een vast opbouwpercentage van 7-8 testpersonen per maand. De aanmeldingen worden gestopt als circa 306 proefpersonen zijn gerandomiseerd. Gerandomiseerd, maar niet behandelde patiënten worden vervangen. Het einde van de studie is uiterlijk 30 maanden na randomisatie van de laatste patient.

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Zie punt K studie ontwerp, E.9 en SPC van Ipilimumab, Nivolumab en Sunitinb.

Contactpersonen

Publiek

Goethe University Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7
Frankfurt 60590
DE

Wetenschappelijk

Goethe University Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7
Frankfurt 60590
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming
 - a) De proefpersonen moeten een IRB/IED-goedgekeurd en gedateerd toestemmingsformulier hebben ondertekend overeenkomstig de regelgevende richtlijnen en die van de instelling. Dit dient te gebeuren voor het opmaken van eventuele protocolgerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale zorg van de proefpersoon.
 - b) De proefpersonen moeten bereid en in staat te zijn afspraken, behandelingschema's, laboratoriumtests en andere vereisten van de studie na te komen.
 2. Doelpopulatie
 - a) Histologische bevestiging van een niet-heldercellig niercelcarcinoom met ten minste 50% niet-heldercellige componenten overeenkomstig de actuele WHO-classificatie.
 - b) Gevorderde (niet vatbaar voor curatieve chirurgie of bestraling) of uitgezaaide niercelkanker (AJCC stadium IV).
 - c) Karnofsky > 70%
 - d) Meetbare aandoening conform RECIST v 1.1 gedocumenteerd door een Engels radiologierapport
 - e) Tumorweefsel (FFPE- gearhiveerd of onlangs verkregen) moet beschikbaar zijn en naar de centrale pathologische overzoeker gestuurd worden voor de bevestiging van de diagnose. (Aantekening: Fine Needle Aspiration [FNA] en monsters van botmetastasen zijn niet toegelaten).
 - f) Patiënten met alle risicocategorieën worden tot de studie toegelaten. De patiënten worden gestratificeerd voor papillaire of niet-papillaire niet-heldercellige histologie en IMDC-risicoscore. De patiënten worden gecategoriseerd volgens een goede prognose versus een intermediaire prognose versus een slechte prognose status bij de registrering overeenkomstig de criteria van het International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC).
 - i. KPS gelijk aan 70%
 - ii. Minder dan 1 jaar vanaf diagnose tot randomisatie
 - iii. Hemoglobine minder dan de lage bovengrens van normaal (LLN)
 - iv. Gecorrigeerde calciumconcentratie hoger dan de hoogstgrens van normaal (ULN)
 - v. Absoluut aantal neutrofielen hoger dan hoogstgrens van normaal
 - vi. Aantal bloedplaatjes groter dan hoogstgrens van normaal
- Indien geen enkel van de bovengenoemde factoren aanwezig is, dan komen de proefpersonen alleen in aanmerking voor de cohort met een goede prognose, als

er 1-2 factoren aanwezig zijn, voor die met een intermediaire prognose en > 3 factoren voor die met een slechte prognose.

3. Leeftijd en reproductiestatus

a) Mannen en vrouwen, ≥ 18 jaar

b) Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest voorwijzen (minimum gevoeligheid 25 IU/L of gelijkwaardige eenheden van HCG) 24 uur voorafgaand aan de start van de studiemedicatie.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d) Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten erin toestemmen contraceptie te gebruiken tijdens een periode van 30 dagen (de duur van een ovulatiecyclus) plus de tijd die het geneesmiddel voor onderzoek nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan. De terminale halfwaardetijden van nivolumab en ipilimumab bedragen respectievelijk wel 25 dagen en 18 dagen. De terminale halfwaardetijd van het actieve metaboliet van sunitinib bedraagt wel 110 uur. De terminale halfwaardetijd van andere standaardzorgmiddelen moet worden afgeleid van de productinformatie.

i. Vrouwen die zwanger kunnen worden en gerandomiseerd werden voor nivolumab + ipilimumab moeten een effectieve anticonceptie gebruiken om gedurende 23 weken een zwangerschap te vermijden (30 dagen plus de tijd die nivolumab nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosering van het geneesmiddel voor onderzoek.

ii. Vrouwen die zwanger kunnen worden en gerandomiseerd werden voor sunitinib moeten een effectieve anticonceptie gebruiken om gedurende 8 weken een zwangerschap te vermijden (30 dagen plus de tijd die het actieve metaboliet van sunitinib nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan).

e) Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen die zwanger kunnen worden moeten erin toestemmen om gedurende een periode van 90 dagen (duur van sperma turnover) voorbehoedsmiddelen te gebruiken, plus de tijd die het geneesmiddel voor onderzoek nodig heeft voor vijf halfwaardetijden. De terminale halfwaardetijden van nivolumab en ipilimumab bedragen respectievelijk wel 25 en 18 dagen. De terminale halfwaardetijd van het actieve metaboliet van sunitinib bedraagt wel 110 uur.

i. Mannen, die gerandomiseerd werden voor nivolumab gecombineerd met ipilimumab, die seksueel actief zijn met vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten blijven voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende 31 weken (90 dagen plus de tijd die nivolumab nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosering van het geneesmiddel voor onderzoek.

ii. Mannen, die gerandomiseerd werden voor standaardzorg, die seksueel actief zijn moeten met vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten blijven voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende 16 weken (90 dagen plus de tijd nodig voor de actieve metabolieten van standaardzorgmiddelen om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosering van het geneesmiddel voor onderzoek.

f) Azoöspermische mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden, die niet voortdurend heteroseksueel actief zijn, hoeven geen anticonceptie te gebruiken. De vrouwen moeten echter wel een zwangerschapstest ondergaan zoals beschreven in deze rubriek.

Onderzoekers adviseren WOCBP en mannelijke proefpersonen die seksueel actief

zijn met WOCBP over het belang van zwangerschapspreventie en de gevolgen van een onverwachte zwangerschap. Onderzoekers adviseren WOCBP en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met WOCBP over het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden. Zeer doeltreffende anticonceptiemethoden hebben een faalpercentage van < 1% bij consequent en correct gebruik.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Alle actieve hersenmetastasen met noodzaak voor behandeling met systemische corticosteroïden. Baseline MRI-scans van de hersenen is vereist bij patiënten met klinische tekens van mogelijke CZS-betrokkenheid binnen de 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- 2) Tumors met een heldercellige component van $\geq 50\%$.
- 3) Voorgaande systemische therapie met VEGF- of VEGF-receptor doelgerichte therapie (met inbegrip van, maar niet beperkt tot sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib, en bevacizumab) of eerdere therapie met een mTOR-remmer of cytokines.
- 4) Eerdere therapie met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, of anti CTLA 4 antilichaam, of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel co-stimulatie of checkpoint paden .
- 5) Elke actieve of recente voorgeschiedenis van een bekende of vermoede auto-immuunziekte of recente voorgeschiedenis van een syndroom met een noodzaak voor systemische corticosteroïden (> 10 mg per dag prednison equivalent) of auto-immuunsuppressieve geneesmiddelen behalve voor syndromen waarvan niet verwacht werd dat ze bij afwezigheid van een externe trigger zouden terugkeren. Proefpersonen met vitiligo or type I diabetes mellitus of residuaal hypothyroïdisme wegens auto-immune thyroïditis die enkel een hormoonvervangende therapie nodig hebben, mogen zich aanmelden.
- 6) Elke aandoening die een systematische behandeling met corticosteroïden vereist (> 10 mg per dag prednison equivalent) of andere auto-immuunsuppressieve geneesmiddelen binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie. Geïnhaleerde steroïden en adrenaline vervangende steroïde doses (> 10 mg per dag prednison equivalent) zijn toegelaten bij afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte.
- 7) Ongecontroleerde adrenaline-insufficiëntie.
- 8) Lopende symptomatische hartritmestoornissen, ongecontroleerde voorkamerfibrillatie of voortduren van het Fridericia gecorrigeerd QT (QTcF) interval gedefinieerd als > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen, waarbij $QTcF = QT / 3 \cdot RR$.
- 9) Onvoldoende gecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk (systolic blood pressure = SBP) van ≥ 150 mmHg of diastolische bloeddruk (diastolic blood pressure = DBP) van ≥ 90 mmHg), ongeacht bloeddrukverlagende behandeling.
- 10) Een voorgeschiedenis waaronder een van de volgende cardiovasculaire

aandoeningen binnen 12 maanden van inschrijving: angioplastie of stenting, myocardinfarct, instabiele angina, coronaire by-pass-operatie (CABG- Coronary Artery Bypass Graft), symptomatische perifere vasculaire aandoening, klasse III of IV zoals gedefinieerd door de New York Heart Association.

11) Een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident inclusief voorbijgaande ischemische aanval (VIA) [transient ischemic attack (TIA)] binnen de laatste 12 maanden.

12) Een voorgeschiedenis van diepe veneuze trombose (DVT) behalve indien voldoende behandeld met laagmoleculair heparine.

13) Een voorgeschiedenis van longembolie binnen de laatste 6 maanden, behalve indien stabiel, asymptomatisch en behandeld met laagmoleculair heparine gedurende minstens 6 weken.

14) Een voorgeschiedenis van abdominale fistel, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominaal abces binnen de laatste 6 maanden.

15) Ernstige niet-genezende wonde of zweer.

16) Bewijs van actieve bloeding of gevoeligheid voor bloeding, of medisch significante bloeding binnen 30 dagen voorafgaand aan de studie.

17) Alle vereisten voor anticoagulantia, behalve voor laagmoleculair heparine.

18) Een vorige maligniteit die 3 jaar voorafgaand aan het onderzoek actief was, met uitzondering van lokale geneesbare kankers die kennelijk waren genezen, zoals basaal of squameus celcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker of kanker in de prostaat, baarmoeder of borst.

19) Een bekende voorgeschiedenis van positief testen op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntie-syndroom (aids).

20) Elke positieve test op hepatitis B of hepatitis C virus, die wijst op een acute of chronische infectie.

21) Bekende medische aandoeningen (b.v. een aandoening geassocieerd met diarree of acute diverticulitis) die, volgens de mening van de onderzoeker het risico zou verhogen dat gepaard gaat met de deelname aan de studie of de toediening van het studiemedicatie of de interpretatie van de studieresultaten.

22) Zware operatie (b.v. nefrectomie) minder dan 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie.

23) Anti-kankertherapie minder dan 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie of palliatieve, focale radiotherapie minder dan 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie.

24) De gelijktijdige toediening van CYP3A4 inductoren of sterke CYP3A4 remmers.

25) De verslechtering van de gastro-intestinale functie of de gastro-intestinale aandoening die de absorptie van sunitinib significant kan veranderen (bijv. malabsorptieve aandoening, ulceratieve aandoening, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree of kleine darmresectie).

26) Overgevoeligheid voor sunitinib of een van de hulpstoffen

27) Patiënten die met een levend vaccin zijn ingeënt 2 weken voorafgaand aan de start van de klinische studie

28) Lichamelijke en laboratoriumonderzoeksbevindingen:

a. Linker ventriculaire ejectie fractie (LVEF) minder dan de LLN zoals beoordeeld door echocardiografie of multigated acquisitie (MUGA) scan.

b. Een van de volgende laboratorium test bevindingen:

- i. WBC < 2,000/mm³
 - ii. Neutrofiele < 1,500/mm³
 - iii. Bloedplaatjes < 100,000/mm³
 - iv. AST or ALT > 3 x ULN (> 5 x ULN Als lever metastasen aanwezig zijn)
 - v. Totaal bilirubine > 1.5 x ULN (met uitzondering van personen met het syndroom van Gilbert, die totaal bilirubine kan hebben < 3.0 mg/dL)
 - vi. Serum creatinine > 1.5 x bovengrens van normaal (ULN) of creatinineklaring < 40 mL/min (gemeten of berekend door de formule van Cockcroft-Gault):
- 28) Geschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie aan een monoclonal antilichaam.
- 29) proefpersonen die zijn onbevoegd om te begrijpen en het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-04-2021
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OPDIVO
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	Ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-000706-12-NL
CCMO	NL59703.091.16