

# Samenvatting van het protocol

<b>Titel van de studie</b>	Gerandomiseerde fase III studie ter vergelijking van onmiddellijke versus uitgestelde nefrectomie bij patiënten met synchroon gemetastaseerd niercelcarcinoom.
<b>Doelstelling(en)</b>	De belangrijkste doelstelling van het onderzoek is na te gaan of de sequentie van de nefrectomie bij patiënten die sunitinib krijgen een invloed heeft op het resultaat voor de patiënt.
<b>Methodologie</b>	Dit is een gerandomiseerd fase III vergelijkingsonderzoek over meerdere centra.  In aanmerking komende patiënten worden gerandomiseerd tussen onmiddellijke versus uitgestelde nefrectomie.
<b>Aantal patiënten</b> Gepland aantal (Statistisch opzet) Geanalyseerd aantal	458 patiënten worden opgenomen in dit 36-maanden durende onderzoek.  Er wordt een finale analyse uitgevoerd na observatie van 380 progressies of overlijdens en een minimale follow-up van 1,5 jaar voor alle patiënten.
<b>Diagnose en belangrijkste inclusiecriteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Histologisch bevestigde gemetastaseerde niercelkanker (Renal Cell Cancer – RCC) van het clear-cell subtype met een reseceerbare asymptomatische primaire tumor in-situ.</li> <li>◆ Gemetastaseerde RCC (mRCC): verder gelegen metastasen zijn niet volledig reseceerbaar op het ogenblik van de ingreep of tijdens een bijkomende interventie. Meerdere verder gelegen laesies op één plaats betekent dat de patiënt niet in aanmerking komt voor een volledige resectie.</li> <li>◆ Reseceerbare tumor: de primaire tumor moet reseceerbaar zijn en de reseceerbaarheid mag bij opname in de studie niet twijfelachtig zijn. Patiënten met omvangrijke locoregionale lymfeknoopmetastasen groter dan de primaire tumor kunnen in aanmerking komen als de reseceerbaarheid van de lymfeknopen chirurgisch uitvoerbaar is.</li> <li>◆ Histologisch ‘clear-cell’ subtype: als de diagnose nog niet werd gesteld, dienen de patiënten een transcutane tru-cut naaldbiopsie van de primaire tumor te ondergaan (raadpleeg hoofdstuk 10.).</li> <li>◆ Asymptomatische primaire tumor: wordt gedefinieerd als de afwezigheid van symptomen die exclusief aan de primaire tumor kunnen worden toegewezen, zoals pijn in de zijde en/of uitgesproken hematurie die bloedtransfusie vereist. Doordat para-neoplastische symptomen bij metastatische ziekte niet kunnen worden toegewezen aan de primaire tumor alleen, worden ze niet opgenomen in deze definitie.</li> </ul> <p>Opmerking: de volgende patiënten komen niet in aanmerking.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Patiënten bij wie volledige chirurgische remissie kan worden verkregen door verwijdering van gemetastaseerde sites bij nefrectomie of tijdens een bijkomende interventie.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Patiënten met een symptomatische primaire tumor waarvoor nefrectomie noodzakelijk is.</li> <li>◆ Patiënten die reeds een gedeeltelijke of volledige nefrectomie hebben ondergaan</li> <li>◆ Patiënten met niet-reseceerbare omvangrijke locoregionale lymfeknopen groter dan de primaire tumor.</li> <li>◆ Patiënten met alleen botmetastasen.</li> <li>◆ Daarnaast komen patiënten die meer dan 3 van de volgende risicofactoren vertonen, niet in aanmerking: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ serumalbumine CTCAE v4.0 graad 2 of erger</li> <li>◆ serum LDH &gt; 1,5 x UNL</li> <li>◆ levermetastasen</li> <li>◆ symptomen bij presentatie als gevolg van metastasen</li> <li>◆ retroperitoneale betrokkenheid van lymfeknopen</li> <li>◆ supra-diafragmatische betrokkenheid van lymfeknopen</li> <li>◆ klinische fase T3 of T4</li> </ul> </li> <li>◆ Patiënten die Sunitinib (Sutent®) krijgen als achtergrondbehandeling</li> <li>◆ Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria.</li> <li>◆ Eerdere behandelingen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerde RCC is niet toegestaan</li> <li>◆ Eerdere locale radiotherapie voor botlaesies is toegestaan</li> </ul> </li> <li>◆ Concomitante geneesmiddelen <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Onderzoeks- of systemische behandeling voor gemetastaseerde RCC mag niet worden uitgevoerd tijdens de periode van de protocolbehandeling.</li> <li>◆ Geen systemische behandelingen met corticosteroïden en/ of andere immunosuppressiva</li> </ul> </li> <li>◆ Leeftijd ≥ 18 jaar</li> <li>◆ Levensverwachting &gt; 3 maanden</li> <li>◆ WGO prestatiestatus 0 of 1 (Appendix B)</li> <li>◆ Adequate beenmergfunctie (Leukocyten &gt; 3,0 x 10<sup>9</sup>/l, bloedplaatjes &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l, hemoglobine &gt; 6,0 mmol/l of &gt; 10,0 g/dl.)</li> <li>◆ Protrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR) ≤ 1,2 x de bovengrens van normaal (ULN)</li> <li>◆ Partiële tromboplastinetijd (PTT) ≤ 1,2 x ULN</li> <li>◆ Adequate leverfunctie (bilirubine ≤ 1,5 x ULN, SGPT/ALT ≤ 2,5 x ULN)</li> </ul>
--	--

of  $\leq 5$  x ULN bij leverlaesies )

- ◆ Serumcalcium < 10,0 mg/dL
- ◆ Adequate nierfunctie: berekende of gemeten creatinineklaring > 30 ml/min (zie appendix C)
- ◆ Klinisch normale hartfunctie op basis van de institutionele ondergrens van normaal LVEF beoordeeld door MUGA of ECHO en normale 12 afleidingen ECG. Geen ernstige hartziekte (myocardinfarct en/of (on)behandelbare angina pectoris die geen respons vertonen op de behandeling) in de voorbije 12 maanden.
- ◆ Geen ongecontroleerde hoge bloeddruk (BD) gedefinieerd als  $BD \geq 150/100$  mm Hg ondanks een optimale medische behandeling
- ◆ Geen klinische tekenen van betrokkenheid van het CZS
- ◆ Geen huidige longziekte
- ◆ Geen patiënten met actieve of ongecontroleerde infecties of met ernstige ziekten, malabsorptiesyndroom of medische aandoeningen, inclusief patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch alcoholmisbruik, hepatitis, HIV en/of cirrose
- ◆ Geen voorgeschiedenis in de voorbije vijf jaar van andere kwaadaardige tumoren dan niercelcarcinoom (met uitzondering van: basaal of squameus celcarcinoom van de huid, in situ carcinoom van de baarmoederhals, gerecedeerde incidentele prostaatkanker fase pT2 met een Gleason score  $\leq 6$  en postoperatieve PSA < 0,5 ng/ml). Patiënten met een voorgeschiedenis van kwaadaardige aandoeningen die sinds meer dan 5 jaar vrij van ziekte zijn, komen in aanmerking.
- ◆ Vrouwen dienen zich in de post-menopauzale levensfase te bevinden met volledig uitblijven van de menstruatie van >1 jaar; indien ze zich in de vruchtbare levensfase bevinden, mogen ze niet zwanger worden (negatieve serum-zwangerschapstest bij aanvang) of borstvoeding geven en dienen akkoord te gaan met gebruik van anticonceptiemiddelen (met een gedocumenteerd faalpercentage < 1%, bijv. een gevasectomeerde partner die steriel is vóór de aanvang van de studie en een enkele seksuele partner of anticonceptie met dubbele barrière) vanaf 2 weken voorafgaand aan de deelname. De duur van de contraceptie is afhankelijk van de behandeling die de patiënt krijgt.
- ◆ Geen psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de compliantie voor het studieprotocol en het follow-upschema mogelijk in het gedrag kan brengen; deze omstandigheden moeten besproken worden met de patiënt voor registratie in de studie.
- ◆ Voor randomisatie van de patiënt moet er een schriftelijke geïnformeerd toestemmingsformulier ondertekend worden in overeenstemming met de ICH/GCP en de nationale/lokale bepalingen.
- ◆ Deelname aan het translationele onderzoeksprogramma (raadpleeg hoofdstuk 10)

Patiënten komen in aanmerking voor het translationele

	<p>onderzoeksprogramma als ze in aanmerking komen voor het klinisch onderzoek en hun schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven voor deelname aan dit programma. Als een patiënt weigert deel te nemen aan het translationele onderzoeksproject, komt hij/zij nog steeds in aanmerking voor het klinisch onderzoek.</p>
<p><b>Behandeling</b></p> <p>Testproduct, dosis en toedieningswijze</p> <p>Duur van de behandeling</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Groep A: Onmiddellijke nefrectomie (Nefrectomie → Sunitinib)</li> <li>◆ Groep B: Uitgestelde nefrectomie (Sunitinib → Nefrectomie → Sunitinib)</li> </ul> <p>De patiënten blijven deelnemen aan de behandeling tot progressie van de ziekte, het optreden van een tweede kwaadaardige tumor, onaanvaardbare toxiciteit volgens het oordeel van de onderzoeker of tot de patiënt daartoe besluit.</p>
Referentiebehandeling, dosis en toedieningswijze	Niet van toepassing
<p><b>Evaluatiecriteria</b></p> <p>Doeltreffendheid</p> <p>Veiligheid</p>	<p>Primair eindpunt: algemene progressievrije overleving (PVO). Progressie wordt gedefinieerd volgens de "RECIST" 1.1 criteria.</p> <p>Secundaire eindpunten omvatten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Algemene overleving</li> <li>◆ Morbiditeit</li> <li>◆ Algemene respons op de behandeling in de uitgestelde nefrectomiegroep, inclusief de patiënten die onreseceerbaar worden</li> <li>◆ Effect van nefrectomie op vroege progressie in beide groepen.</li> </ul> <p>Het veiligheidsprofiel wordt beoordeeld volgens CTCAE versie 4.0</p>
<b>Statistische methoden</b>	<p>De gemiddelde progressievrije overleving op de onmiddellijke nefrectomiegroep wordt verondersteld 9 maanden te zijn. Om een toename van 3 maanden te kunnen vaststellen in de mediane progressievrije overleving tot 12 maanden (Hazard Ratio (HR) = 0,75, Median Ratio (MR) = 1,333) op de uitgestelde nefrectomiegroep op basis van een tweezijdige logrank-test waarbij foutpercentage alfa = 0,05 en bèta = 0,20, is een totaal van 380 incidenten (progressies of overlijdens) vereist. Uitgaande van een aanvangspercentage van 150 patiënten per jaar, waarbij een volgende follow-upperiode van 1,5 jaar na de laatste patiënt wordt ingevoerd en 5% verlies voor follow-up wordt toegelaten, is een totaal van 458 patiënten vereist die over 3 jaar hun deelname aanvangen.</p>
<b>Translationeel onderzoek</b>	<p>Er werd een translationeel onderzoeksprogramma ontworpen om de mogelijke responscriteria te identificeren op basis van histopathologisch en moleculair onderzoek op tumorweefsel.</p> <p>Biologisch materiaal:</p> <p>Tumorweefsel wordt afgenomen bij aanvang (uitgestelde operatiegroep: trucut naaldbiopsie) en op het ogenblik van de chirurgische ingreep (beide</p>

	<p>groepen). Tumorweefselmonsters omvatten een in paraffine ingebed tumorblok (verplicht) en vers ingevroren weefsel (optioneel, afhankelijk van de plaatselijke faciliteiten)</p> <p>In beide groepen worden bloedstalen afgenomen bij aanvang, in week 16 en 6 maanden post-randomisatie. De afname van deze stalen is optioneel en afhankelijk van de plaatselijke faciliteiten.</p>
--	---

## Appendix 1

Samenvatting van de klinische evaluaties

### Arm A Onmiddellijke nefrectomie

	Voor randomisatie	Postoperatieve periode				wekelijks opvolging in geval van stopzetting oww toxiciteit	Opvolging tot PD	Na PD Q 12 weken voor overleving
		4 weken na operatie	week 16	week 28	Na week 28 Q 12 weken			
Medische voorgeschiedenis	◆							
WHO PS, BP, PR, W, H (1)	◆	◆				◆		
Tekenen en symptomen van kanker	◆	◆						
Geobserveerde/verwachte toxiciteiten	◆	◆				◆		
Hartfunctie	◆	❖				❖		
serum-zwangerschapstest	◆							
Hematologie (2)	◆	◆				❖		
Serum klinische chemie (3)	◆	◆				❖		
Radiologische evaluatie (RECIST 1.1)	◆ (4 wks)	◆ (Re-staging)	◆	◆	◆		◆ (Q 12 wk)	
Overlevingsstatus								◆

## Arm B Uitgestelde nefrectomie

	Voor randomisatie	Pre-operatieve periode		Postoperatieve periode			wekelijks opvolging in geval van stopzetting owv toxiciteit	Opvolging tot PD	Na PD Q 12 weken voor overleving
		Week 4	Week 16	Week 20	Week 28	Na week 28 Q 12 weken			
Medische voorgeschiedenis	◆								
WHO PS, BP, PR, W, H (1)	◆	◆	◆	◆			◆		
Tekenen en symptomen van kanker	◆	◆	◆	◆					
Geobserveerde/verwachte toxiciteiten	◆	◆	◆	◆			◆		
Hartfunctie	◆	❖	◆	❖			❖		
serum-zwangerschapstest	◆								
Hematologie (2)	◆	◆	◆	◆			❖		
Serum klinische chemie (3)	◆	◆	◆	◆			❖		
Radiologische evaluatie (RECIST 1.1)	◆ (4 wks)		◆	◆ (Re-staging)	◆	◆		◆ (Q 12 wk)	
Overlevingsstatus									◆

◆ in alle gevallen      ❖ enkele indien klinisch aangewezen

1. status prestatie indicatoren WHO (PS), bloeddruk (BP), polsslag (PR), lichaamsgewicht (W) and lengte (enkel baseline)
2. Hematologie omvat erythrocyten, hemoglobine, leukocyten, absolute neutrofielen telling en trombocyten
3. Serum klinische chemie omvat natrium, kalium, serum calcium, creatinine, bilirubine, alkalisch fosfatase, lactaat dehydrogenase, ALT, glucose, albumine, PT/INR, PTT