



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Perioperative Therapie des
muskelinvasiven Blasenkarzinoms für
Cisplatin-ungeeignete Patienten

English: Perioperative therapy of the
muscle-invasive bladder cancer in patients
not eligible for Cisplatin-therapy

**Eine randomisierte Phase-III-Studie zu
neoadjuvanten und adjuvanten Nivolumab plus
NKTR-214 versus Nivolumab Monotherapie versus
Standard of Care für Patienten mit muskel-
invasivem Blasenkrebs (MIBC), die Cisplatin-
ungeeignet sind – AB 73/20 der AUO**

Englischer Titel:

**A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant and
Adjuvant Nivolumab Plus NKTR-214 Versus
Nivolumab Alone Versus Standard of Care in
Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer
(MIBC) Who Are Cisplatin Ineligible (CheckMate-
009) – AB 73/20 of AUO**

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, Prof. Dr. M.-O. Grimm**, Prof. Dr. C.-H. Ohlmann***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

** Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Jena, Klinik und Poliklinik für Urologie,
Am Klinikum 1, 07747 Jena

*** Organgruppensprecherin der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen
Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Die Standardtherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC) ist eine radikale Zystektomie (rZE). Für Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, wird eine neoadjuvante Therapie empfohlen. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten ist die alleinige radikale Zystektomie derzeit der Standard of Care (SoC).

In der vorliegenden Studie sollen Patienten eine neoadjuvante und eine adjuvante Immuntherapie erhalten, um dieses Vorgehen mit dem Standard of Care zu vergleichen. Dabei kommt einmal Nivolumab als Monotherapie und einmal kombiniert mit NKTR-214 zum Einsatz. NKTR-214 ist ein sogenanntes Pro-Drug, dass zu einer Aktivierung von T-Zellen führt und so die Wirksamkeit von Nivolumab verstärken soll.

Patienten mit einem muskelinvasiven und resektablen Urothelkarzinom der Blase werden in die drei Therapiearme 1:1:1 randomisiert. Dabei wird stratifiziert nach Stadium (T2 vs. T3+4) und PD-L1-Status (Grenzwert 1 %).

In **Arm A** erhalten die Patienten zur Neoadjuvanz 3 Zyklen Nivolumab 360 mg kombiniert mit NKTR-214 0,006 mg/kg im 3-Wochenintervall. Nach der Zystektomie wird adjuvant Nivolumab kombiniert mit NKTR (gleiche Dosierungen wie neoadjuvant) über 9 Monate im 3-Wochenintervall verabreicht.

In **Arm B** erhalten die Patienten eine neoadjuvante und adjuvante Therapie aus 360 mg Nivolumab im 3-Wochenintervall, adjuvant ebenfalls für 9 Monate.

In **Arm C** erhalten die Patienten ausschließlich eine radikale Zystektomie.

Die Nachbeobachtung erfolgt für alle Patienten unabhängig vom Therapiearm gleich.

Primäres Ziel der Studie ist die Rate kompletter pathologischer Remissionen (pCR-Rate) im Kombinationsarm im Vergleich zu Standard of Care und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) in diesen Armen. Sekundäre Studienziele sind die gleichen Untersuchungen im Vergleich der Nivolumab-Monotherapie mit Standard of Care sowie das Gesamtüberleben (OS).

In die internationale Studie sollen ca. 720 Patienten eingeschlossen werden, davon ca. 55 Patienten in 12 deutschen Zentren (s. Abbildung 1). Kontaktdaten für Patientenzuweisungen finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind für die Vorauswahl geeigneter Patienten die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet.

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm; 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 in Deutschland 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 NCT04209114 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:

Ort	Kontaktdaten
Dresden	PD Dr. Stefan Propping, Tel. 0351/458-17 461, Email: stefan.propping@uniklinikum-dresden.de
Düsseldorf	Prof. Dr. Günter Niegisch, Tel.: 0211/81-18 110, Email: diem@med.uni-duesseldorf.de
Erlangen	Prof. Dr. med. Goebell, Tel: 09131/822-31 78, Email: peter.goebell@uk-erlangen.de
Essen	Prof. Dr. Viktor Grünwald, Tel.: 0201/723-34 49, Email: viktor.gruenwald@uk-essen.de
Hamburg	Prof. Dr. Christian Wülfing, Tel.: 040/18 18 81-16 60, Email: c.wuelfing@asklepios.com
Hamburg	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Tel. 040/74 10-57 673, Email g.von-amsberg@uke.de
Herne	Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: florian.roghmann@marienhospital-herne.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, Email: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Lübeck	PD Dr. Mario Kramer, Tel.: 0451/500-43 601, Email: Mario.Kramer@uksh.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürnberg	Prof. Dr. Sascha Pahernik, Tel.: 0911/398-25 80, Email: sascha.pahernik@klinikum-nuernberg.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, Email: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

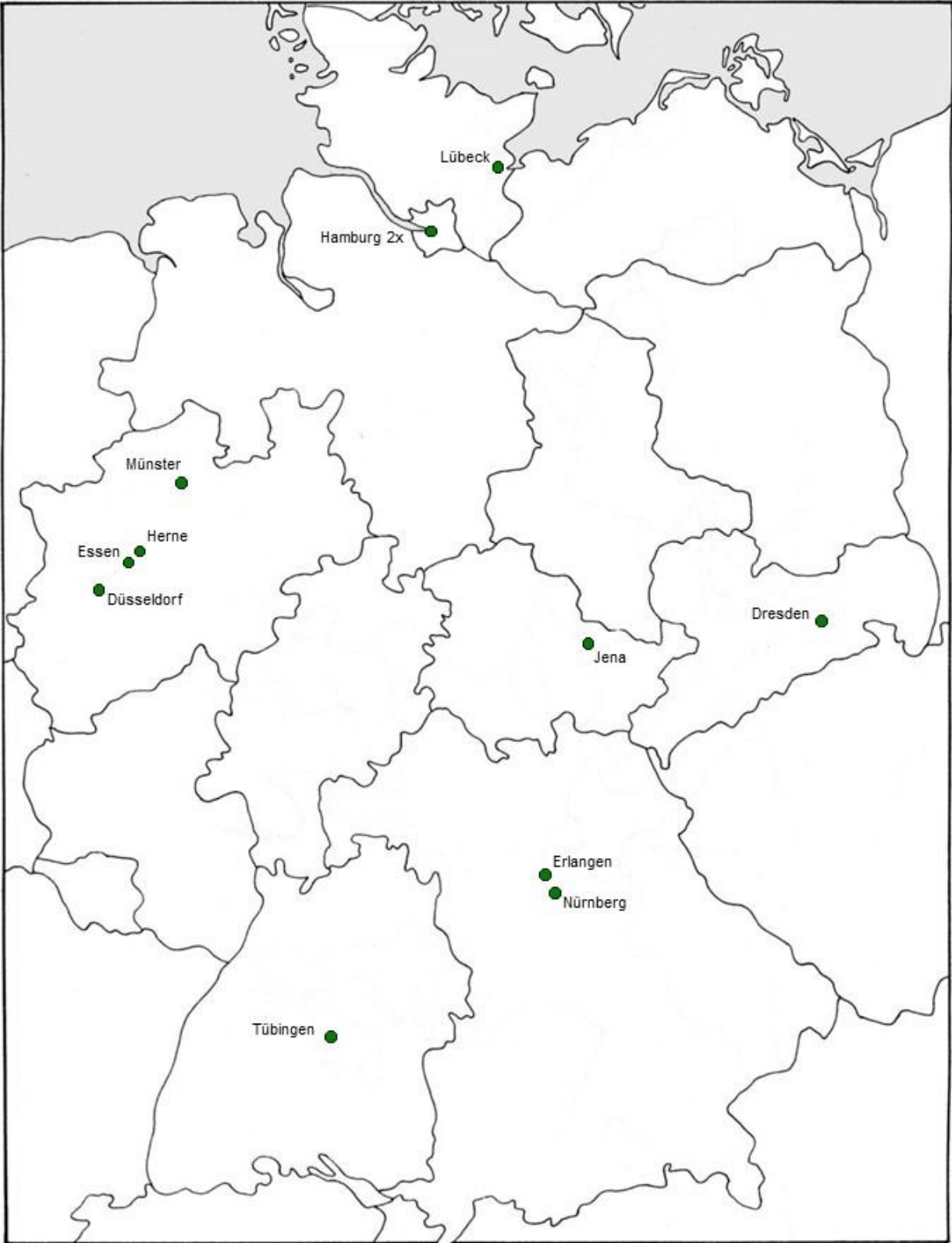


Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase T2-T4a N0 (< 10 mm) M0 in TURB innerhalb 12 Wochen vor Randomisation • Schnitte der TURB müssen für zentralen Review vor Randomisation bereitstehen • Geplante radikale Zystektomie • PD-L1-Status-Bestimmung während Screeningphase im Zentrallabor • ECOG Performance Status 0-1 • LVEF > 45 % innerhalb 60 Tagen vor Randomisation • Cisplatin-Ungeeignetheit durch eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> - GFR \geq 30 und < 60 ml/min - Hörverlust Grad 2 oder größer gemäß CTCAE Version 5 - Periphere Neuropathy Grad 2 oder größer gemäß CTCAE Version 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasierung oder pathologische Lymphknoten (\geq 10 mm in kürzester Achse) • Vorherige System-, Strahlen- oder chirurgischer Therapie (außer TURB und Biopsie) • Nachweis eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt oder früheres MIBC