



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie

Neoadjuvante Therapieschemen  
kombiniert mit adjuvanter Therapie bei  
muskelinvasivem Blasenkrebs vor bzw.  
nach radikaler Zystektomie

## **Eine randomisierte Phase-3-Studie einer neoadjuvanten Chemotherapie als Monotherapie vs. neoadjuvante Chemotherapie plus Nivolumab oder Nivolumab und BMS-986205, gefolgt von einer fortgesetzten postoperativen Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab und BMS-986205 bei Teilnehmern mit muskelinvasivem Blasenkrebs (CheckMate-078) – AB 72/19 der AUO**

### **Korrespondierender Autor**

H. Rexer\*, Prof. Dr. M-O. Grimm \*\*, Prof. Dr. M. Retz \*\*\*

\* 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 Cisplatin-basierte neoadjuvante oder adjuvante Kombinationschemotherapie stellt derzeit die Standardtherapie für cisplatin-fähige Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase dar und kann die progressionsfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben verlängern. Eine neoadjuvante Therapie kommt für Patienten mit mind. muskelinvasivem Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (cT2-4a cN0 cM0) in Betracht.

Die vorliegende Studie soll prüfen, ob im Vergleich zu der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-Gemcitabin die Kombination bestehend aus neoadjuvanter Chemotherapie mit perioperativer Gabe von Nivolumab oder neoadjuvante Chemotherapie mit perioperativer Gabe von Nivolumab plus BMS-986205 (IDO-Inhibitor) (aufgrund der Schließung von Arm C nicht mehr zutreffend, siehe unten) die Rate an kompletten pathologischen Remissionen erhöht und damit die rezidivfreie Überlebenszeit bei cisplatin-fähigen Patienten verlängert werden kann.

Dazu erhalten die Patienten in der nun 2-armigen Studie folgende Therapien nach einer 1:1 - Randomisierung:

In **Arm A** wird neoadjuvant die Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin alle 3 Wochen mit 4 Zyklen verabreicht mit anschließender Nachbeobachtung nach Zystektomie.

In **Arm B** wird neoadjuvant die Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin alle 3 Wochen mit 4 Zyklen als Standard verabreicht, zusätzlich kombiniert mit Nivolumab 360 mg i.v. alle 3 Wochen mit 4 Zyklen und Placebo oral einmal täglich. Nach der radikalen Zystektomie wird die adjuvante Behandlung mit Nivolumab 480 mg i.v. alle 4 Wochen und Placebo oral einmal täglich über 9 Zyklen fortgeführt.

Arm C wurde auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee der Studie am 23. Dezember 2021 beendet.

Primäres Ziel der Studie ist die Rate kompletter pathologischer Remissionen (pCR-Rate) und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS). Sekundäre Studienziele sind das Gesamtüberleben (OS) sowie Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab bzw. Nivolumab in Kombination mit der Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie.

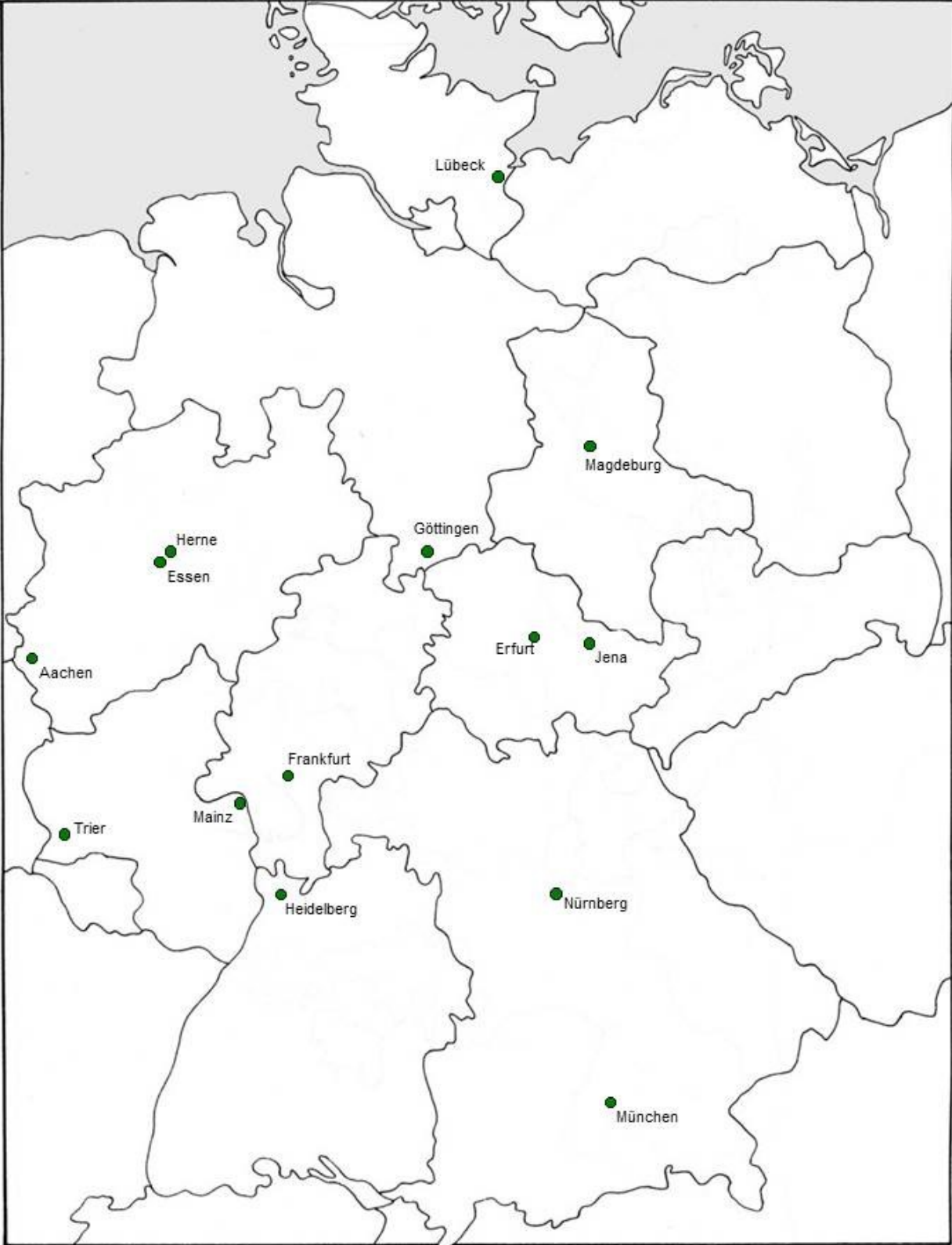
In der internationalen Studie sollen ca. 1200 Patienten eingeschlossen werden, davon ca. 119 Patienten in 14 deutschen Zentren (s. Abbildung 1). Kontaktdaten für Patientenzuweisungen finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in den deutschen Zentren.

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 NCT03661320 bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert.

**Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:**

<b>Ort</b>	<b>Kontakt Daten</b>
<b>Aachen</b>	Dr. Julius van Essen, Tel.: 0241/80-89 375, Email: <a href="mailto:tlaeufer@ukaachen.de">tlaeufer@ukaachen.de</a>
<b>Erfurt</b>	Prof. Dr. med. Thomas Steiner, Tel.: 0361/781-22 01, Email: <a href="mailto:Thomas.steiner@helios-kliniken.de">Thomas.steiner@helios-kliniken.de</a>
<b>Essen</b>	Prof. Dr. Susanne Krege, Tel.: 0201/174-29 036, Email: <a href="mailto:s.krege@kliniken-essen-mitte.de">s.krege@kliniken-essen-mitte.de</a>
<b>Frankfurt</b>	Dr. Severine Banek, Tel.: 069/76 01-, Email: <a href="mailto:Severine.Banek@kgu.de">Severine.Banek@kgu.de</a>
<b>Göttingen</b>	Dr. Arne Strauß, Tel. 0551/39-61 13, Email <a href="mailto:astrauss@med.uni-goettingen.de">astrauss@med.uni-goettingen.de</a>
<b>Heidelberg</b>	PD Dr. Gencay Hatiboglu, Tel.: 06221/56-36 510, Email: <a href="mailto:Gencay.Hatiboglu@med.uni-heidelberg.de">Gencay.Hatiboglu@med.uni-heidelberg.de</a>
<b>Herne</b>	Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: <a href="mailto:florian.roghmann@marienhospital-herne.de">florian.roghmann@marienhospital-herne.de</a>
<b>Jena</b>	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, Email: <a href="mailto:marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de">marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de</a>
<b>Lübeck</b>	PD Dr. Mario Kramer, Tel.: 0451/500-43 601, Email: <a href="mailto:Mario.Kramer@uksh.de">Mario.Kramer@uksh.de</a>
<b>Magdeburg</b>	Prof. Dr. med. Martin Schostak, Tel.: 0391/67-15 036, Email: <a href="mailto:martin.schostak@med.ovgu.de">martin.schostak@med.ovgu.de</a>
<b>Mainz</b>	Dr. Igor Tsaour, Tel. 06131/17-71 83, Email: <a href="mailto:igor.tsaour@unimedizin-mainz.de">igor.tsaour@unimedizin-mainz.de</a>
<b>München</b>	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, Email: <a href="mailto:margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de">margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de</a>
<b>Nürnberg</b>	Dr. Clemens Hüttenbrink, Tel. 0911/398-23 72, Email <a href="mailto:clemens.huettenbrink@klinikum-nuernberg.de">clemens.huettenbrink@klinikum-nuernberg.de</a>
<b>Trier</b>	PD Dr. Andreas Neisius, Tel.: 0651/208-26 81, Email: <a href="mailto:urologie@bk-trier.de">urologie@bk-trier.de</a>

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland



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

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Muskelinvasives Urothelkarzinom Stadium T2-T4a high grade in TUR-B nachgewiesen</li> <li>2. cN0 (&lt; 10 mm) cM0 in CT/MRT nachgewiesen</li> <li>3. Indikation und Eignung für radikale Zystektomie</li> <li>4. Indikation und Eignung für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie</li> <li>5. Eignung für Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren und IDO-Inhibitoren</li> <li>6. Vorherige intravesikale Behandlung ist zulässig, wenn mindestens 6 Wochen vor Studienbehandlung beendet</li> <li>7. ECOG 0-1</li> <li>8. Lebenserwartung <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>9. Dokumentation des PD-L1-Status durch Zentrallabor in Screeningphase anhand der TUR-B-Proben oder Biopsat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis von positiven Lymphknoten (<math>\geq</math> 10 mm kurze Achse) oder von Metastasierung</li> <li>2. Vorherige systemische Therapie, Radiatio oder Operation des Blasenkrebses, ausgenommen TUR-B und Biopsie</li> <li>3. Fehlende Eignung für Cisplatin-haltige Therapie (periphere Neutropathie <math>\geq</math> Grad 2, audiometrisch feststellbarer Hörverlust oder Kreatinin-Clearance &lt; 50 ml/min)</li> <li>4. Aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung mit Ausnahmen von Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose</li> <li>5. Patienten mit persönlicher oder familiärer Anamnese bzw. Nachweis eines Cytochrom-b5-Reduktase-Mangels</li> <li>6. Patienten mit Anamnese eines G6PD-Mangels oder anderen kongenitalen oder autoimmunen hämolytischen Erkrankungen</li> </ol>

**Abbildung 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf**

Folgt nach Rekrutierungsbeginn

**Verlauf AB 72/19 - CheckMate-078**

