



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Perioperative Therapie des
muskelinvasiven Blasenkarzinoms für
Cisplatin-geeignete Patienten

Eine randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie zur Bewertung von perioperativem Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu neo- adjuvantem Gemcitabin und Cisplatin bei für Cisplatin geeigneten Teilnehmern mit muskel- invasivem Blasenkrebs (Keynote-B15) – AB 75/20 der AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, Prof. Dr. J. Bedke **, Prof. Dr. A. Merseburger ***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

** Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Tübingen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

*** Organgruppensprecher 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). In mehreren Studien zeigte eine vorherige neoadjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie eine Verbesserung von komplettem Ansprechen (pCR), ereignisfreiem Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur alleinigen Zystektomie.

Die vorgestellte Studie prüft einen alternativen Therapieansatz zur neoadjuvanten Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin (Gem/Cis), indem sowohl neoadjuvant als auch adjuvant eine Kombination von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab verabreicht wird. Die Studie knüpft an die derzeit laufende Phase III Keynote-866 Studie an, bei der Pembrolizumab im perioperativen Setting in der Kombination mit Gemcitabine / Cisplatin überprüft wird. Dazu werden die Patienten in einer 1:1 Randomisation zwei Behandlungsarmen zugeordnet:

In Arm A erhalten die Patienten neoadjuvant 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin (EV) und 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen. Nach der Zystektomie inkl. pelviner Lymphadenktomie erhalten die Patienten adjuvant 1,25 mg/kg EV und 200 mg Pembrolizumab ebenfalls alle 3 Wochen. EV wird für 5, Pembrolizumab für 13 Zyklen verabreicht.

In Arm B werden 1000 mg/m² Gemcitabin und 70 mg/m² Cisplatin alle 3 Wochen über 4 Zyklen verabreicht, danach erfolgt die Zystektomie inkl. PLND; eine adjuvante Therapie wird nicht verabreicht.

In beiden Armen folgt eine mehrjährige Nachbeobachtung der Patienten. Duale primäre Endpunkte sind die Rate kompletter pathologischer Remissionen (pCR-Rate) und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS). Sekundäre Studienziele sind das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsfreie Überleben (DFS) die Rate der Tumorschrumpfungen (pDS) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapien und Veränderungen gesundheitsbezogener Lebensqualität.

In die internationale Studie sollen ca. 784 Patienten eingeschlossen werden, es nehmen 7 Zentren in Deutschland teil, siehe 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. Eine Besonderheit der Studie ist, dass auch Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Stadium cN1 eingeschlossen werden können, ebenso können auch Patienten mit bestimmten Subtypen des Urothelkarzinoms eingeschlossen werden, solange die urotheliale Komponente >50% ist.

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist Prof. Dr. Jens Bedke; 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 MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar. Die Studie ist unter der Nummer NCT04700124 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:

Ort	Kontakt Daten
Dresden	PD Dr. Stefan Propping, Tel. 0351/458-17 461, E-Mail: stefan.propping.study@ukdd.de
Freiburg	Prof. Dr. Christian Gratzke, Tel.: 0761/270-28 900, E-Mail: studien.urologie@uniklinik-freiburg.de
Halle	Prof. Dr. Florian Seseke, Tel.: (0345) 559-1651, E-Mail: Florian.Seseke@Martha-Maria.de
Herne	Prof. Dr. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, E-Mail: florian.roghmann@elisabethgruppe.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de
Regensburg	Dr. Marco Schnabel, Tel. 0941/782-35 10, E-Mail mschnabel@caritasstjosef.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

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

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase T2-T4a N0M0 oder T1-T4 N1M0 mit $\geq 50\%$ urothelialer Histologie • Klinisch nicht metastasiert (N\leq1, M0) gemäß CT oder MRT, durch BICR bestätigt • Geeignet und Bereitschaft zur radikalen Zystektomie inkl. PLND in kurativer Intention • TUR des Blasentumors innerhalb 60 (+14 Tage) Tagen vor Einschluss, dessen Gewebe für zentrale Auswertung bereitgestellt werden kann • ECOG Performance Status 0-1 • Adäquate Organfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannter nicht-urothelialer fortschreitender Zweitumor oder Notwendigkeit einer aktiven Krebstherapie in den letzten 3 Jahren vor Randomisierung • Vorherige systemische Therapie, Chemoradiatio und/oder Strahlentherapie des MIBC • Cisplatin-Ungeeignetheit • Vorherige Immuntherapie mit PD-(L)1- oder PD-L2-Inhibitoren oder anderen Stimulatoren oder Co-Inhibitoren des T-cell-Rezeptors (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) • aktive Neuropathien (\geq Grad 2) • bereits durchgeführte Teil-Zystektomie • aktive Keratitis oder Hornhautulcus • Impfung mit (auch abgeschwächten) Lebend-Impfstoffen innerhalb 30 Tag vor erster Studientherapie

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

