



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

**Perioperativer Einsatz von Pembrolizumab
plus Enfortumab Vedotin bei Muskel-
invasivem Blasenkarzinom**

Eine randomisierte Phase-3-Studie zur Bewertung einer Zystektomie in Verbindung mit der perioperativen Gabe von Pembrolizumab allein oder in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer alleinigen Zystektomie bei Studienteilnehmern mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, für die eine Behandlung mit Cisplatin nicht infrage kommt oder die Cisplatin ablehnen (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) – AB 71/19 der AUO

Korrespondierender Autor

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

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

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

Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind oder eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Therapie ablehnen, werden häufig direkt einer radikalen Zystektomie zugeführt. Eine hohe Rezidivrate und ein vergleichsweise schlechtes Gesamtüberleben kennzeichnen die Prognose von dieser Patientengruppe mit einer fehlenden Chemotherapiemöglichkeit, weshalb in diesem Setting Therapieverbesserungen zu erforschen sind. Die vorliegende Studie soll prüfen, ob die perioperative (neoadjuvant + adjuvant) Gabe von Pembrolizumab allein oder in Kombination mit Enfortumab Vedotin zu einer Verbesserung der Therapie im Vergleich zur alleinigen Zystektomie führt.

Dazu erhalten die Patienten in der 3-armigen Studie folgende Therapien nach einer 1:1:1-Randomisation:

In **Arm A** erhalten die Patienten alle drei Wochen eine neoadjuvante Therapie von 200 mg Pembrolizumab über 3 Zyklen. Nach erfolgter Zystektomie mit Lymphadenektomie erhalten die Patienten ebenfalls alle drei Wochen 200 mg Pembrolizumab über eine Dauer von 14 Zyklen.

In **Arm B** erhalten die Patienten die direkte Zystektomie mit Lymphadenektomie.

In **Arm C** erhalten die Patienten alle drei Wochen eine neoadjuvante Therapie von 200 mg Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin an Tag 1 und 8 über 3 Zyklen. Nach erfolgter Zystektomie mit Lymphadenektomie erhalten die Patienten ebenfalls alle drei Wochen 200 mg Pembrolizumab über eine Dauer von 14 Zyklen plus Enfortumab Vedotin an Tag 1 und 8 für sechs Zyklen.

Primäres Ziel der Studie ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Sekundäre Studienziele sind die kompletten pathologischen Remissionen (pCR-Rate) nach zentraler Befundung im Zystektomiepräparat, das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsfreie Überleben (DFS), der Vergleich der Rate an pathologischen Tumorschrumpfungen (pathologic downstaging, pDS) sowie die Sicherheit und die Verträglichkeit der Therapiemaßnahmen.

In diese internationale Studie sollen ca. 608 Patienten eingeschlossen werden, in Deutschland sind derzeit 9 Zentren rekrutierend (s. Abbildung 1). Kontaktdaten für Patientenzuweisungen finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet.

Sponsor der Studie ist die Merck Sharp & Dohme Corp., One Merck Drive, PO Box 100, Whitehouse Station, NJ 08889-0100, USA. Die Studie ist unter der Nummer NCT03924895 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:

Ort	Kontakt Daten
Berlin	PD Dr. Stefan Hinz, Tel. 030/130 22-63 01, Email: Stefan.Hinz@vivantes.de
Bonn	Prof. Dr. Joerg Ellinger, Tel +49 228 287-14249, Email : joerg.ellinger@ukbonn.de
Erlangen	Prof. Dr. med. Goebell, Tel: 09131/822-31 78, Email: peter.goebell@uk-erlangen.de
Gera	Dr. Marco Wolf, Tel.: 0365/82 87-758, Email: marco.wolf@srh.de
Hamburg	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/74 10-57 774, Email: g.von-amsberg@uke.de
Magdeburg	Prof. Dr. med. Martin Schostak, Tel.: 0391/67-15 036, Email: martin.schostak@med.ovgu.de
München	Dr. Jozefina Casuscelli, Tel.: 089/44 00-73 526, Email: jozefina.casuscelli@med.uni-muenchen.de
Tübingen	Prof. Dr. Steffen Rausch, Tel.: 07071/29-86 111, Email: Steffen.Rausch@med.uni-tuebingen.de
Würzburg	Prof. Dr. Hubert Kübler, Tel.: 0931/201-32 001, Email: Kuebler_H@ukw.de

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

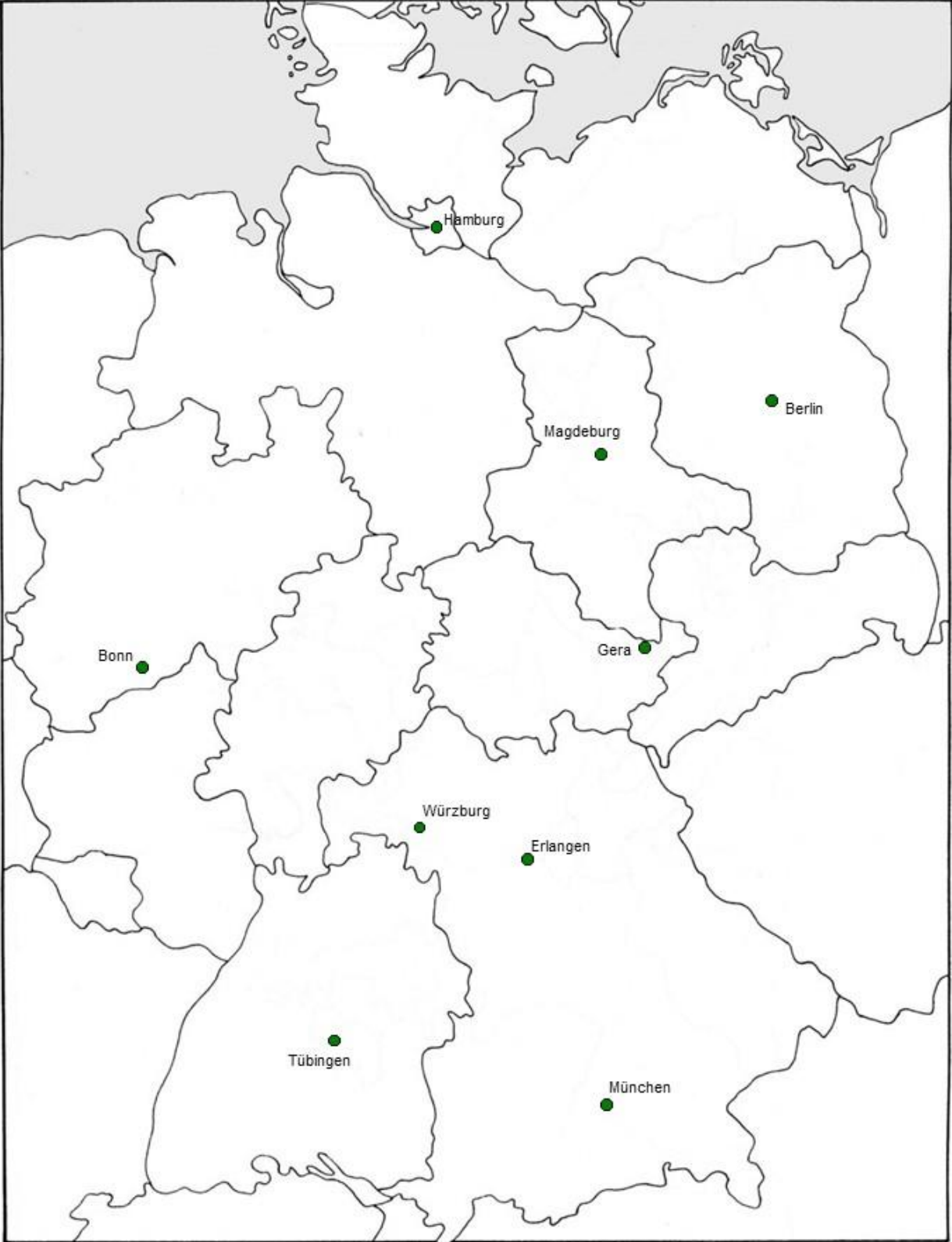


Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch bestätigtes muskelinvasives Blasenkarzinom (T2-T4aN0M0) mit prädominanter (>= 50%) Urothelkomponente 2. Keine Metastasierung (N0M0), bestätigt durch Bildgebung und BICR 3. Eignung für Radikale Zystektomie und Lymphadenektomie 4. Ungeeignet für Cisplatin-Therapie oder wird abgelehnt 5. TUR-B innerhalb 60 Tagen vor Studieneinschluss für Bewertung der Histologie, Muskelinvasion und PD-L-Status. Patienten ohne Möglichkeit der PD-L1-Bestimmung werden der Gruppe CPS < 10 zugeordnet. 6. ECOG 0-2 7. Adäquate Organfunktion 8. Alter >= 18 Jahre 9. Patienten (m/w) mit Bereitschaft zur Kontrazeption gemäß Studienprotokoll 10. Unterzeichnete Einverständniserklärung 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte weitere nicht-urotheliale Krebserkrankung, die voranschreitet oder einer Therapie in <= 3 Jahren vor Einschluss in die Studie bedurfte 2. Vorherige systemische Therapie des MIBC 3. Lymphknoten >= 15 mm in kurzer Achse in Abdomen oder Becken 4. Vorherige Therapie mit anti-PD1-, anti-PD-L1, anti-PD-L2-Substanzen oder Substanzen, die den T-Zell-Rezeptor stimulieren oder co-inhibitieren 5. Vorherige systemische Krebstherapie inklusive Prüfmedikation bis zu 3 Jahre vor Randomisation 6. Vorherige Strahlentherapie der Blase 7. Lebendimpfung innerhalb 30 Tagen vor erster Studienmedikation 8. Teilnahme an einer Studie mit Prüfmedikament innerhalb 4 Wochen vor erster Studienmedikation 9. Immunschwäche oder Gabe einer systemischen Steroidtherapie oder jede andere Form der Immunsuppression innerhalb 7 Tagen vor Studienmedikation 10. Bekannte schwere Überempfindlichkeit (≥ Grad 3) gegen Enfortumab Vedotin