



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Einsatz von TAR-200 und Cetrelimab bei Patienten mit NMIBC nach BCG-Therapie, die keine Zystektomie erhalten

English: Use of TAR-200 and Cetrelimab in patients with NMIBC after BCG-therapy not receiving radical cystectomy

Klinische Phase 2b-Studie zur Effektivität und Sicherheit von TAR-200 in Kombination mit Cetrelimab, TAR-200-Monotherapie oder Cetrelimumb-Monotherapie bei Patienten mit nicht muskelinvasivem Hochrisiko-Blasenkarzinom (NMIBC), die auf intravesikales Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) nicht ansprechen und die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet sind oder diese ablehnen – SUNRISE-1 – AB 83/23 der AUO

Englischer Titel:

Phase 2b Clinical Study Evaluating Efficacy and Safety of TAR-200 in Combination with Cetrelimab, TAR-200 Alone, or Cetrelimab Alone in Participants with High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) who are Ineligible for or Elected Not to Undergo Radical Cystectomy – SUNRISE-1 – AB 83/23 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, Prof. Dr. M. Bögemann**, Prof. Dr. C.-H. Ohlmann***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

** Lead PI Germany (LPIG), Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1; GB A1, 48149 Münster

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

Für Patienten mit einem nicht muskelinvasiven Hochrisiko-Blasenkarzinom (NMIBC) stellt derzeit eine Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin die leitlinienkonforme Therapie dar. Spricht diese Therapie nicht an, ist der nächste Schritt meist die radikale Zystektomie. Für Patienten, die für eine Zystektomie nicht geeignet sind (z. B. wegen Ko-Morbiditäten) oder diese ablehnen, gibt es derzeit keine erprobte Therapiealternative. Sie haben eine schlechte Prognose.

In dieser Situation untersucht die vorliegende Studie einen neuen Behandlungsansatz im Vergleich zur standardmäßigen Radiochemotherapie. Dazu werden die Patienten in vier Behandlungsarme randomisiert (100:80:50:50 Patienten).

In Arm A erhalten die Patienten TAR-200 alle 3 Wochen über 24 Wochen sowie danach alle 12 Wochen bis zu 2 Jahren (Woche 99) sowie 360 mg Cetrelimab iv über 78 Wochen (18 Monate) in 3wöchentlichen Zyklen. In Arm B wird eine TAR-200 für 24 Wochen alle drei Wochen verabreicht, danach alle 12 Wochen bis Woche 99 (2 Jahre). In Arm C erhalten die Patienten 360 mg Cetrelimab iv alle 3 Wochen bis Woche 78 (18 Monate). Die Arme A und C wurden inzwischen für die Rekrutierung geschlossen, Arm B ist fast voll rekrutiert.

Noch geöffnet für die Rekrutierung ist der Arm D, in welchem die Patienten eine TAR-200-Monotherapie über 24 Wochen alle drei Wochen erhalten, danach alle 12 Wochen für 2 Jahre (Woche 99). In diese Gruppe werden nur Patienten mit einem hoch-Risiko papillären Tumor eingeschlossen (hochgradiges Ta oder beliebiges T1 und kein CIS).

Ab Woche 24 werden die Patienten einer Follow-up-Untersuchung bis Studienjahr 2, danach bis Jahr 5 alle 24 Wochen unterzogen.

Primäres Ziel der Studie ist die komplette Responserate (CR) in den drei Behandlungsgruppen A-C. In der Gruppe D ist das Hauptziel das krankheitsfreie Überleben (Disease-free survival - DFS). Als sekundäre Studienziele sollen Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben (OS), die Sicherheit der Behandlung und pharmakokinetische (PK) Parameter ausgewertet werden.

In die internationale Studie sollen 200 Patienten eingebracht werden, davon 18 in 9 deutschen Zentren (Abbildung 1). Kontaktdaten für die Zuweisung von Patienten zu den Zentren können Tabelle 1 entnommen werden. Tabelle 2 enthält eine Auswahl von Ein- und Ausschlusskriterien zur Vorauswahl von geeigneten Patienten. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in Deutschland.

Medizinischer Leiter der Studie (LPIG) in Deutschland ist Prof. Dr. Martin Bögemann; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen und er ist Ansprechpartner für Ethikkommissionen. Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist die Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Die Studie ist unter der Nummer NCT04640623 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

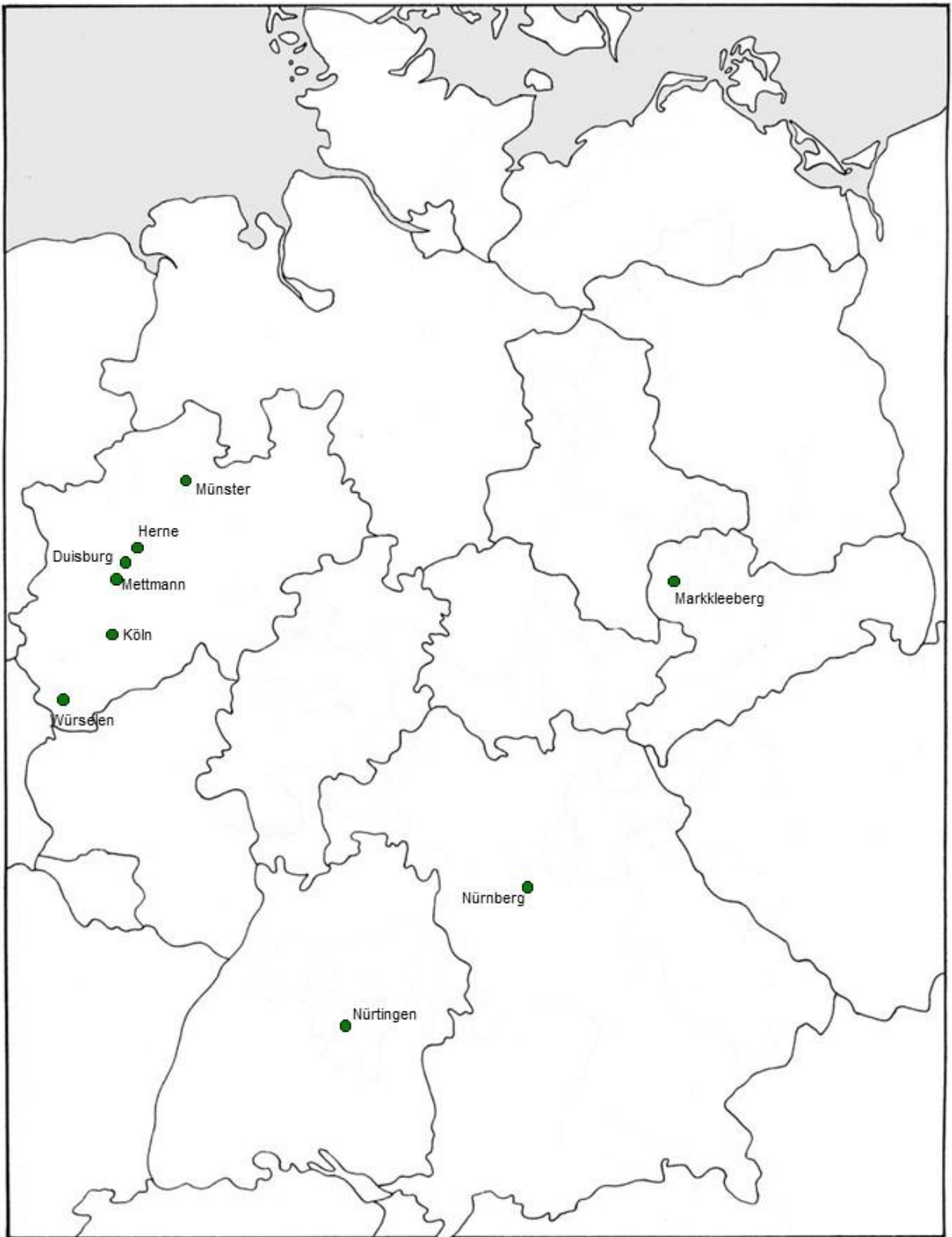


Tabelle 1: Teilnehmende Zentren in Deutschland:

Ort	Kontakt Daten
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel. 0203/50 03 04-0, Email: hellmis@urologicum-duisburg.de
Herne	Prof. Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: florian.roghmann@marienhospital-herne.de
Köln	Dr. Jörg Klier, Tel.: 0221/36 20-25, Email: info@drklier.de
Mettmann	Dr. med. Philipp Spiegelhalder, Tel.: 02104/24 302, Email: p_spiegelhalder@web.de
Markkleeberg	Dr. Matthias Schulze, Tel.: 0341/35 42-755, Email: info@praxis-schulze.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/83-49 646, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürnberg	Dr. Clemens Huettenbrink, Tel.: 0911/3983085, Email: clemens.huettenbrink@klinikum-nuernberg.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
Würselen	Dr. Thomas Pulte, Tel.: 02405/45 26-80, Email: T.Pulte@uro-euregio.de

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl): In/Ex-Kriterien müssen noch ergänzt werden, sobald mir das volle Protokoll vorliegt.

Einschlusskriterien*	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigte Diagnose eines persistierenden oder rezidivierenden CIS, mit oder ohne papilläre Erkrankung (T1, hochgradig Ta) oder nur papilläre Erkrankung (hochgradige Ta oder beliebige T1 und kein CIS), innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten BCG-Therapie, bei Patienten, die eine adäquate BCG-Therapie erhalten haben. CAVE: Da zeitnah nur noch Arm D geöffnet sein wird, liegt der Fokus bei Patienten mit papillären Tumoren (kein CIS!) • Tumore mit gemischter Histologie sind zulässig, wenn eine urotheliale Differenzierung (Übergangszellhistologie) vorherrscht • Bei Teilnehmern mit Lamina-propria-Invasion (T1) bei der Screening Biopsie/TURBT muss eine Muskularis propria vorhanden sein, um MIBC auszuschließen • Alle sichtbaren papillären Tumore müssen vor der Randomisierung vollständig reseziert sein (Rest-CIS akzeptabel) • Die Teilnehmer müssen bereit sein, sich allen Studienverfahren zu unterziehen (z. B. mehrfache Zystoskopien vom Screening bis zum Ende der Studie und TURBT/Blasenbiopsie zur Beurteilung von Rezidiv/Progression). • Die Teilnehmer müssen für eine radikale Zystektomie nicht in Frage kommen oder sich dagegen entschieden haben. • BCG-unresponsive Hochrisiko-NMIBC nach Behandlung mit einer adäquaten BCG-Therapie, definiert als mindestens 5 von 6 vollen Dosen einer Induktionsbehandlung (adäquate Induktion) plus 2 von 3 Dosen einer Erhaltungsbehandlung oder mindestens 2 von 6 Dosen einer zweiten Induktionsbehandlung • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status Grad 0, 1 oder 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen oder Vorgeschichte eines histologisch bestätigten, muskelinvasiven, lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten Urothelkarzinoms (d. h. T2, T3, T4 und/oder Stadium IV) • Es darf kein Urothelkarzinom oder eine histologische Variante an einer anderen Stelle als der Harnblase aufgetreten sein. Ta/T1/CIS des oberen Harntrakts (einschließlich Nierenbecken und Harnleiter) ist zulässig, wenn es mehr als 24 Monate vor der Randomisierung mit einer vollständigen Nephroureterektomie behandelt wurde • Neuroendokrine, mikropapilläre, Siegelringzellen, plasmazytoide oder sarkomatoide Merkmale des Tumors • Innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung wurde ein Lebendimpfstoff verabreicht. Inaktivierte (nicht lebende oder sich nicht replizierende) Impfstoffe, die von den örtlichen Gesundheitsbehörden für den Notfall zugelassen oder genehmigt wurden (z. B. COVID-19), sind zulässig • Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (z. B. Teilnehmer mit Hepatitis-C-Infektion in der Vorgeschichte, aber nicht nachweisbarem Hepatitis-C-Virus-Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) und Teilnehmer mit Hepatitis-B-Infektion in der Vorgeschichte mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)-Antikörper und nicht nachweisbarer PCR sind zugelassen) • Vorherige Therapie mit einem Wirkstoff gegen den programmierten Zelltod 1 (PD-1), Anti-PD-Ligand 2 (L2) oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist

Abbildung 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf in Deutschland

