



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie

Perioperative Studie beim  
muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC)  
mit Indikation zur radikalen Zystektomie

English: perioperative study for muscle-  
invasive bladder cancer (MIBC) and  
indication for radical cystectomy

**Eine globale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und Enfortumab Vedotin oder Durvalumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin für die perioperative Behandlung von Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind oder Cisplatin ablehnen und sich einer radikalen Zystektomie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom unterziehen – VOLGA – AB 89/23 der AUO**

**Englischer Titel:**

**A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer – VOLGA – AB 89/23 of AUO**

Korrespondierender Autor

H. Rexer\*, Prof. Dr. Martin Bögemann \*\*, Prof. Dr. M. Retz \*\*\*

\* 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

Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase, die für eine neoadjuvante Cisplatin-basierten Chemotherapie nicht geeignet sind oder die Chemotherapie ablehnen, wird in der Regel eine alleinige radikale Zystektomie durchgeführt. Neue Studienansätze untersuchen für diese Cisplatin-ungeeignete Patientengruppe neue perioperative Therapiekonzepte. In der vorliegenden Studie sollen neue Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate untersucht werden. Die Studie stratifiziert nach dem PD-L1-Status (hoch vs niedrig/negativ), dem Tumorstadium (T2N0M0 vs T3-4aN0M0 vs T1-4aN1M0), geographischer Region und Cisplatin-Eignung (unfit vs abgelehnt).

In Arm A erhalten die Patienten eine neoadjuvante Dreifachkombination in einem 3 Wochenzyklus, bestehend aus Durvalumab 1500 mg am Tag 1 aller Zyklen sowie Tremelimumab 75 mg an den Tagen 1 und 8 der Zyklen 1 und 2, zusätzlich Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 8 aller Zyklen. Insgesamt werden 3 Zyklen im 3-Wochenintervall verabreicht. Anschliessend erfolgt die radikale Zystektomie, gefolgt von einer adjuvanten Therapie im 4-Wochenzyklus mit Tremelimumab 75 mg/kg an den Tagen 1 und 8 im 1. Zyklus sowie 9 Zyklen Durvalumab mit 1500 mg jeweils am Tag 1.

In Arm B erhalten die Patienten eine neoadjuvante Zweifachkombination in einem 3 Wochenzyklus, bestehend aus Durvalumab 1500 mg am Tag 1 und Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg an den Tagen 1 und 8 für insgesamt 3 Zyklen. Nach erfolgter Zystektomie schließt sich eine adjuvante Therapie mit Durvalumab mit 1500 mg an Tag 1 eines 4-Wochenzyklus für insgesamt 9 Zyklen an.

In Arm C erfolgt keine um die radikale Zystektomie keine perioperative Therapie und es folgt lediglich eine standardisierte Nachsorge. Ausnahmen bilden Hochrisiko-Patienten, die entsprechend der Zulassung Nivolumab bei einem positiven Immunstatus erhalten

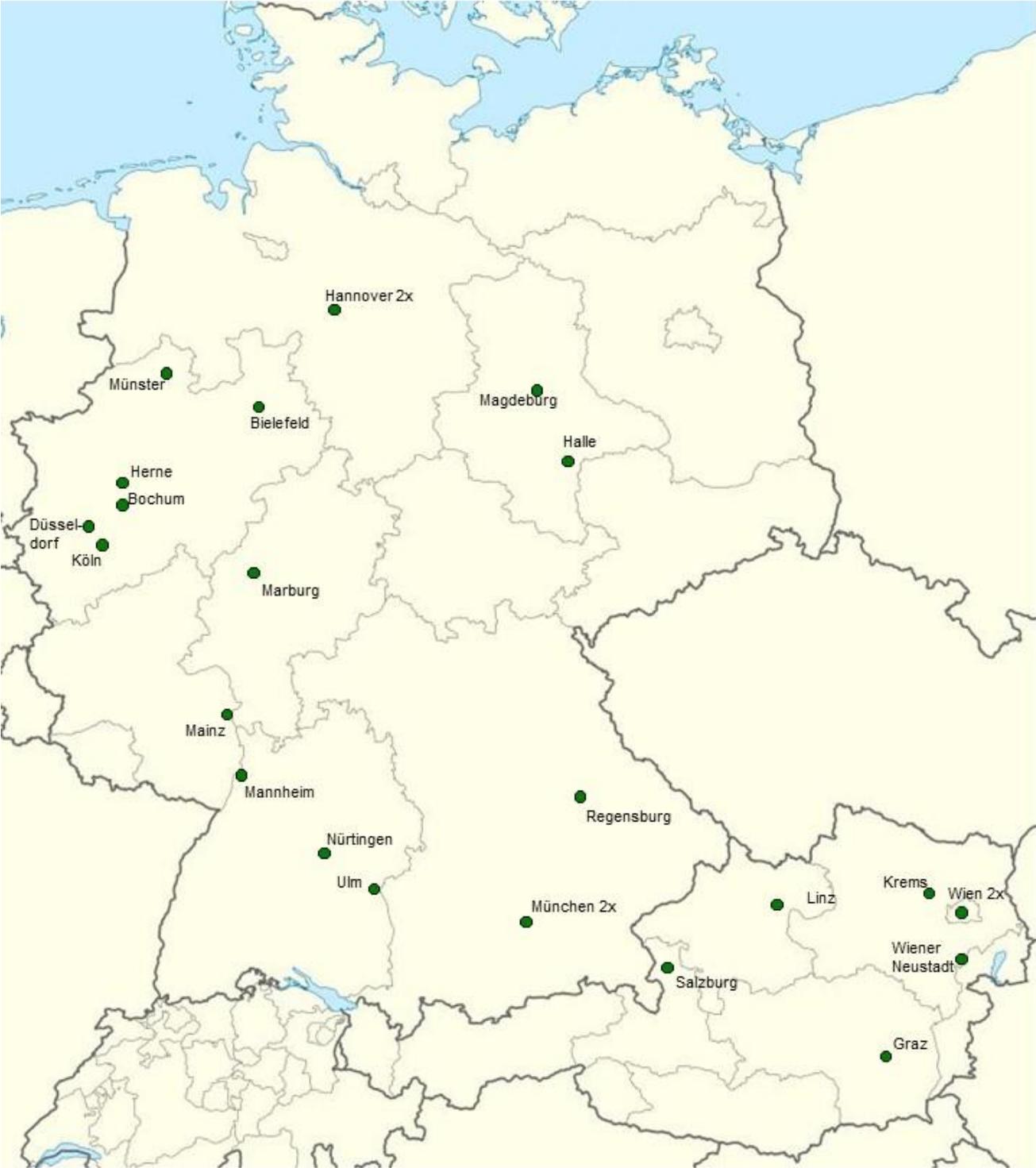
Nach Abschluss der Behandlungsphase werden die Patienten in Follow-up-Visiten weiter beobachtet. In den folgenden 12 Monaten sollen regelmäßig der Überlebensstatus und die Lebensqualität erhoben werden.

Primäre Ziele der Studie sind die Sicherheit und Tolerabilität der Dreifachkombinationstherapie, gemessen an AEs, Vitalparametern, Laborwerten, EKGs und ECOG-Performance-Status. Als sekundäre Studienziele wird die Wirksamkeit der Dreifachtherapie untersucht, hierbei kommen die komplette Remissionsrate (pCR) und das Event-freie Überleben (EFS) zur Auswertung.

In die internationale Studie sollen 830 Patienten eingeschlossen werden, davon 60 in Deutschland (siehe Abbildung, die auch österreichische Zentren enthält). Kontaktdaten für die Zuweisung von Patienten zu den deutschsprachigen 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.

Lead-PI in Deutschland (LPIG) ist Prof. Dr. Martin Bögemann; Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist AstraZeneca AB in Södertälje, Schweden. Die Studie ist unter der Nummer NCT04960709 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland



**Tabelle 1: Teilnehmende Zentren in Deutschland:**

<b>Ort</b>	<b>Kontakt Daten</b>
<b>Bielefeld</b>	Prof. Dr. Jesco Pfitzenmaier, Tel.: 0521/772-75 251, Email: Urologie@evkb.de
<b>Bochum</b>	Dr. Robert Radkowski, Tel. 0234/51 72-041, Email: R.Radkowski@augusta-bochum.de
<b>Düsseldorf</b>	Prof. Dr. Dr. Günther Niegisch, Tel.: 0211/81-19 353, Email: guenter.niegisch@med.uni-duesseldorf.de
<b>Graz</b>	Keine Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten erteilt
<b>Halle</b>	Keine Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten erteilt
<b>Hannover</b>	PD Dr. Florian Imkamp, Tel.: 0511/532-0, Email: imkamp.florian@mh-hannover.de
<b>Hannover</b>	PD Dr. Philipp Ivanyi, Tel.: 0511/532-30 20 E-Mail: Ivanyi.Philipp@mh-hannover.de
<b>Herne</b>	Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: florian.roghmann@marienhospital-herne.de
<b>Köln Uni</b>	Prof. Dr. Axel Heidenreich, Tel.: 0221/47882108, Email: axel.heidenreich@uk-koeln.de
<b>Krems</b>	PD Dr. Sonia Vallet, Tel. 0043+2732/90 04-12 355, Email: sonia.vallet@kl.ac.at
<b>Linz</b>	Dr. Michael Girschikowski, Tel.: 0043+ 732/76 76-44 00, Email: michael.girschikofsky@ordensklinikum.at
<b>Magdeburg</b>	Keine Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten erteilt
<b>Mannheim</b>	PD Dr. Frederik Wessels, Tel. 0621/383-15 88, Email: frederik.wessels@umm.de
<b>Gießen</b>	Prof. Dr. Florian Wagenlehner, Tel.: 0641/985-44 501, Email: sekretariat.urologie@chiru.med.uni-giessen.de
<b>Mainz</b>	PD Dr. Maximilian Brandt, Tel.: 06131/17-71 83, Email Maximilian.brandt@unimedizin-mainz.de
<b>München</b>	Dr. Jozefina Casuscelli, Tel.: 089/44 00-73 526, Email: jozefina.casuscelli@med.uni-muenchen.de
<b>München</b>	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-5320, Email: margitta.retz@tum.de
<b>Münster</b>	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/83-49 646, Email: martin.boegemann@ukmuenster.de
<b>Nürtingen</b>	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
<b>Regensburg</b>	Dr. Marco Schnabel, Tel. 0941/782-35 10, E-Mail mschnabel@caritasstjosef.de
<b>Salzburg</b>	Prof. Dr. Luas Lusuardi, Tel.: 0043 (0)5/72 55-,27 400 Email: l.lusuardi@salk.at
<b>Ulm</b>	Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/500-58 036, Email: friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de
<b>Wien Uni</b>	Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Tel.: 0043 (0)1/40 400-26 150
<b>Wien Barmherzige Brüder</b>	Prof. Dr. Johannes Meran, Tel.:0043 (0)1/21 121-21 00, Email: abteilung.interne@bbwien.at
<b>Wiener Neustadt</b>	PD Dr. Birgit Grünberger, Tel.: 0043 (0)2622/90 04-46 01 Email: Birgit.Gruenberger@wienerneustadt.lknoe.at

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

Einschlusskriterien (Auswahl)	Ausschlusskriterien (Auswahl)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch dokumentiertes muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase</li> <li>• MIBC im klinischen Tumorstadium T2-T4aN0/1M0 oder UC Stadium T1N1M0</li> <li>• Keine vorherige systemische Chemotherapie oder Immuntherapie zur Behandlung eines UC</li> <li>• Medizinisch geeignet für Zystektomie und neoadjuvante Therapie</li> <li>• ECOG Performance Status von 0-2</li> <li>• Verfügbarkeit einer Tumorprobe vor Beginn der Studie</li> <li>• Keine Cisplatineignung (definiert durch Galsky et al. 2011 Kriterien) ODER Verweigerung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis eines Lymphknotens (N2-3) oder einer metastasierten Erkrankung</li> <li>• Aktive Infektion</li> <li>• Unkontrollierte interkurrente Erkrankung</li> <li>• Vorherige immunvermittelte Therapie (mit Ausnahme von BCG), einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Antikörper</li> <li>• Derzeitige oder frühere Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Prüfpräparate</li> </ul>

**Abbildung 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf in Deutschland**

