AUO-Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie

Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

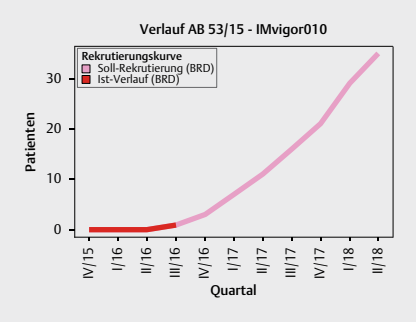
Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit Atezolizumab (Anti-PD-L1-Antikörper) als adjuvante Therapie im Vergleich mit einer Beobachtung bei Patienten mit hochrisiko muskelinvasivem Urothelkarzinom nach operativer Entfernung (IMvigor010) – Studie AB 53/15 der AUO

Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom erleiden trotz einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie zu ca. 50 % innerhalb von 2 Jahren nach Zystektomie ein lokales Rezidiv oder Fernmetastasen. Derzeit ist die Standardtherapie in dieser Indikation eine cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten, die für diese Therapie geeignet sind. Für Patienten, die bereits eine neoadjuvante Therapie enthielten und postoperativ weiterhin ein hohes Risiko für Metastasen aufweisen oder Patienten, die nicht für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet sind oder diese ablehnen, gibt es derzeit keinen Leitlinien-empfohlenen Therapieansatz. Mit der vorliegenden Studie soll ein neuer Therapieansatz, die Gabe von Atezolizumab, in dieser Indikation geprüft werden.

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 und B7.1 auf der Oberfläche von T-Zellen hemmt. Normalerweise sorgen diese Interaktionen für eine Inaktivierung von Immunzellen. Durch die Hemmung der Interaktionen von PD-L1 mit PD-1 und B7.1 werden die T-Zellen aktiviert und somit eine Immunantwort möglich. Vorherige Studien mit Atezolizumab beim Urothelkarzinom der Blase zeigten vielversprechende Ergebnisse.

Primärer Endpunkt dieser Studie ist das krankheitsfreie Überleben (DFS); sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS), krankheitsspezifisches Überleben (DSS), metastastenfreies Überleben (DMSF), das klinische Sicherheitsprofil, Pharmakokinetik sowie die Lebensqualität. Hierfür werden die Patienten stratifiziert in 2 Studienarme randomisiert: Während in einem Arm die Patienten einer Beobachtung unterzogen werden, erhalten die Patienten im Prüfarm eine Therapie mit 1 200 mg Atezolizumab, intravenös verabreicht. Die Therapie erfolgt alle 3 Wochen und wird über 16 Zyklen bzw. 1 Jahr fortgeführt. Die Patienten beider Studienarme werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung nachbeobachtet; eine Therapie bei Progress ist nicht definiert, sodass die Patienten bei nachgewiesenem Progress nach Standard z. B. chemotherapiert werden können.

Die Studie erhielt inzwischen ein Amendment, in welchem folgende wesentliche Änderungen vorgenommen wurden: Einschluss von Patienten unabhängig vom PD-L1-Status, die bisherige Einschränkung auf PD-L1-positive Patienten wird aufgehoben! Erhöhung der Gesamtpatientenzahl auf 700 Teilnehmer, in Deutschland sollen ca. 35 Patienten eingebracht werden. Erweiterung der Einschlusskriterien in Bezug auf die Eingangsdiagnose: Patienten mit Primärtumor im oberen Harntrakt können jetzt ebenso eingeschlossen werden wie Patienten mit CiS an den Schnittflächen zur Urethra und den distalen Uretern nach Zystektomie. Das Zeitfenster zwischen Tumorentfernung und Randomisierung wurde auf 14 Wochen erweitert.



▶ **Abb. 1** Bisheriger Rekrutierungsverlauf.

Insgesamt sollen in diese offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie also nun 700 Patienten innerhalb von 24 Monaten in den Zentren der teilnehmenden Länder eingeschlossen werden, davon ca. 35 in Deutschland. Die bisherige Rekrutierung ist ▶ **Abb. 1** zu entnehmen. Für Zuweisung von Patienten in die Studie kontaktieren Sie bitte direkt ein nahegelegenes Studienzentrum, die Kontaktdaten sind ▶ **Tab. 1** zu entnehmen. Für die Überprüfung der Eignung eines potenziellen Patienten entnehmen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien ▶ **Tab. 2**.

Die Autoren

Heidrun Rexer
AUO Geschäftsstelle
Seestraße 11
17252 Schwarz

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Teilnehmende Studienzentren.

Ort	Kontaktdaten
Aachen	Dr. Volker Perst, Tel.: 0241/808-93 75, Email: vperst@ukaachen.de
Berlin	Prof. Dr. Kurt Miller, Tel.: 030/84 45-23 29, Email: Kurt.Miller@charite.de
Bochum	Prof. Dr. Dirk Behringer, Tel.: 0234/517-24 30, Email: behringer@augusta-bochum.de
Dresden	Prof. Dr. Dr. M. Wirth, Tel.: 0351/458-24 47, Email: manfred.wirth@uniklinikum-dresden.de
Düsseldorf	Prof. Dr. P. Albers (LKP), Tel. 0211/811-93 53, Email: urologie@uni-duesseldorf.de
Essen	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübben, Tel.: 0201/723-32 10, Email: herbert.ruebben@uk-essen.de
Hamburg	Prof. Dr. Christian Wülfing, Tel.: 040/18 18 81-16 60, Email: c.wuelfing@asklepios.com
Herne	PD Dr. Rein-Jüri Palisaar, Tel. 02323/499-53 05, Email: rein-jueri.palisaar@marienhospital-herne.de
Homburg	Prof. Dr. Michael Stöckle, Tel.: 06841/16-24 700, Email: studienzentrale@uks.eu
Mannheim	PD Dr. Manuel Ritter, Tel.: 0621/383-49 73, Email: manuel.ritter@umm.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-25 22, Email: margitta.retz@lrz.tum.de
Rostock	Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Tel.: 0381/49 47 800, Email: oliver.hakenberg@med.uni-rostock.de
Stuttgart	Prof. Dr. Christian Schwentner, Tel.: 0711/991-23 01, Email: schwentner@diak-stuttgart.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-86 613, Email: urologie@med.uni-tuebingen.de
Ulm	Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/50 05 80 04, Email: friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

▶ **Tab. 2** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien

– Histologisch oder zytologisch gesichertes muskelinvasives Urothelkarzinom der Blase oder des oberen Harntrakts nach operativer Entfernung unabhängig vom PD-L1-Status
– TNM-Klassifikation des Tumors
  – mit vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie: ypT2-T4a ODER ypN +
  – ohne vorherige neoadjuvante Chemotherapie: pT3-T4a ODER pN +
– Erfolgte R0-Resektion mit Lymphadenektomie; Carcinoma in situ der distalen Schnittflächen von Urethra oder Uretern ist erlaubt
– Patienten mit vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie oder Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie abgelehnt haben oder für eine Cisplatin-Therapie nicht in Frage kommen („Cis-unfit“)
– Vorhandener formalin-fixierter und paraffin-eingebetteter Tumorblock aus der Resektion oder zumindest 15 ungefärbte Schnitte zur Bestimmung der PD-L-1-Expression sowie Bereitstellung des Pathologiebefunds
– In Bezug auf Metastasen und Residualtumoren negatives CT/MRT von Becken, Abdomen und Thorax innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung
– Vollständige Genesung von der Operation innerhalb von 14 Wochen - ECOG Performance Status 0-2
– Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen
– Adäquate hämatologische und Organfunktionen
– Für Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zu adäquater Kontrazeption
	– Jegliche Antikrebstherapie innerhalb von 3 Wochen vor Studientherapie
	– Adjuvante Chemotherapie oder Strahlentherapie des Urothelkarzinoms nach operativer Entfernung des Tumors
	– Therapie mit jeglicher anderer Prüftherapie oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb 28 Tage vor Studieneinschluss
	– Andere Tumorerkrankungen innerhalb von 5 Jahren vor Studientherapie mit Ausnahme von
	  – Tumoren mit niedrigem Metastasierungs- oder Sterberisiko, die mit erwartetem kurativem Ausgang behandelt wurden (z. B. adäquat behandeltes Carcinoma in situ der Zervix, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut....)
	  – lokalisiertem Prostatakarzinom, das in kurativer Absicht therapiert wurde und ohne PSA-Rezidiv ist
	  – Inzidentielles Prostatakarzinom mit niedrigem Progressionsrisiko (cT1-cT1a, Gleason < = 7), das unbehandelt ist und beobachtet wird (Active Surveillance)
	– Schwangerschaft oder Stillzeit
	– Anamnese von schweren allergischen, anaphylaktischen oder hypersensitiven Reaktionen auf humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine
	– Bekannte Überempfindlichkeit gegen Biopharmazeutika, die in chinesischen Hamsterovarien produziert wurden oder gegen Bestandteile von Atezolizumab
	– Anamnese von Autoimmunerkrankungen sowie bestimmter Lungenerkrankungen (s. Protokoll)
	– Positiver HIV-Test, aktive Hepatitis B, C oder aktive Tuberkulose
	– Vorherige Therapie mit CD137-Agonisten oder Immuncheckpoint Inhibitoren(u.a. anti-CD40, anti-CTLA4, anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Präparate)

Prof. Dr. Margitta Retz
Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Seestraße 8
14057 Berlin

Univ.-Prof. Dr. Peter Albers
Leiter der klinischen Prüfung (LKP)
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.