

H. Rexer¹, Prof. Dr. A. Merseburger², Prof. Dr. C. Grohé³. ¹AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, ²Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, ³Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Evangelische Lungenklinik, Lindenberger Weg 27, 13125 Berlin

13. Oktober 2018

Zweitlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom

Eine offene, multizentrische Studie zur Beurteilung der Sicherheit einer Festdosis-Kombinationstherapie mit Durvalumab + Tremelimumab oder Monotherapie mit Durvalumab bei soliden Malignomen im fortgeschrittenen Stadium (STRONG) - Modul A - urotheliale und nicht-urotheliale Karzinome der Harnwege nach Chemotherapie - AB 60/17 der AUO.

Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinom kann nach Versagen der Erstlinien-Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Chemotherapeutika angeboten werden. Die Auswahl an leitlinienkonformen Therapieoptionen in dieser Indikation ist allerdings derzeit noch begrenzt.

In diesem Indikationsgebiet soll mit vorliegender Studie der Einsatz einer Monotherapie mit Durvalumab geprüft werden. Es handelt sich um eine Studie, in der mehrere solide Tumoren modular untersucht werden; in den Bereich der Uro-Onkologie fällt das Modul A für lokal fortgeschrittene oder metastasierte urotheliale oder nicht-urotheliale Karzinome der Harnwege.

Patienten, welche während oder nach einer vorhergehenden Chemotherapie eine Progression aufweisen, entweder aufgrund einer Metastasierung oder einer Progression innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie, erhalten in der Studie eine Monotherapie mit Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen. Die Behandlung wird bis zu einer Progression fortgeführt sofern nicht Kriterien für einen Behandlungsabbruch (z.B. Toxizität) auftreten. Nach Ende der Behandlung folgt eine Nachbeobachtung, zunächst 90 Tage nach Therapieende mit einer sicherheitsbezogenen Visite, danach folgt die Erfassung des Überlebensstatus telefonisch oder elektronisch alle 3 Monate. Modul A wird einarmig durchgeführt, es gibt keinen Vergleichsarm.

Ziel dieser Teilstudie ist die Beurteilung zahlreicher Messparameter zur Sicherheit und Toxizität beim Einsatz von Durvalumab beim fortgeschrittenen Karzinom der Harnwege: Inzidenz, Schwere, Art, Schweregrad, Interventionen, Behandlungsergebnis und Kausalität inklusive

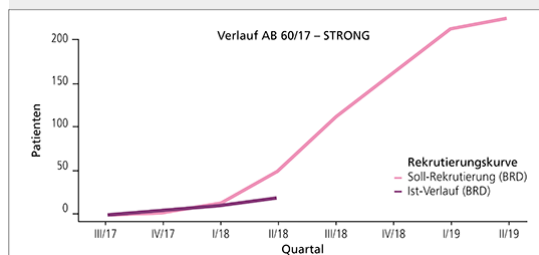
Immunbezogenheit bei unerwünschten Ereignissen (AEs) im Rahmen der Therapie. Von besonderem Interesse sind dabei Ereignisse mit potentiell inflammatorischem oder immunvermitteltem Mechanismus (primäres Ziel). Als Nebenziele werden Inzidenz und Häufigkeit von Therapieunterbrechungen und -abbrüchen bei behandlungsbedingten AEs sowie das Gesamtüberleben (OS) bewertet. Die Nachbeobachtungsphase dauert hierfür bis 5 Jahre nach Studienstart an.

In dieses Modul A sollen über 2,5 Jahre hinweg weltweit ca. 1.200 Patienten eingeschlossen werden, davon ca. 224 in Deutschland. Den teilnehmenden Zentren (Abb. 1) können geeignete potentielle Studienpatienten zugewiesen werden. Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien sind der folgenden Auflistung zu entnehmen. Kontaktdaten zu den Zentren sind in Tabelle 1 enthalten. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf der Studie.

Abb. 1: Studienzentren in Deutschland.



Abb. 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf.



Einschlusskriterien

Patienten müssen alle allgemeinen im Hauptprotokoll beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen:

- Histologisch oder zytologisch bestätigtes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes urotheliales oder nicht-urotheliales Karzinom des Harntraktes (inklusive der Harnblase, des

Ureters, der Urethra und des Nierenbeckens)

- Erkrankung, die während oder nach mind. einer vorhergehenden Platin- oder nicht-Platinhaltigen Chemotherapie progredient ist, entweder aufgrund einer Metastasierung oder einer Progression innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie
- ECOG-PS 0-2

Ausschlusskriterien

Patienten dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein Ausschlusskriterium, das im Hauptprotokoll beschrieben ist, erfüllt wird:

- Lokale palliative Behandlung einer Läsion ist zulässig
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb 28 Tage vor Therapiebeginn
- Strahlentherapie > 30% des Knochenmarks innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn
- Aktive Infektion inkl. Tuberkulose, Hepatitis B/C, HIV etc.
- Derzeitige oder vorherige Gabe von Immunsuppressiva innerhalb 14 Tage vor Therapiebeginn

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.

Ort	Kontakt Daten
Berlin	Prof. Dr. Ernst Späth-Schwalbe, Tel.: 030/13013-26 01, E-Mail: ernst.spaeth-schwalbe@vivantes.de
Bielefeld	Prof. Dr. Florian Weißinger, Tel.: 0521/772-75 769, E-Mail: J- Studiendoku@evkb.de
Dresden	Prof. Dr. Manfred Wirth, Tel.: 0351/458-24 47, E-Mail: manfred.wirth@uniklinikum- dresden.de
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel.: 0203/500304- 0, E-Mail: hellmis@urologicum- duisburg.de
Erlangen	PD Dr. Peter J. Goebell, Tel.: 09131/822-31 22, E-Mail: peter.goebell@uk-erlangen.de
Essen	Dr. Sebastian Ertl, Tel.: 0201/174- 24 525, E-Mail: s.ertl@kliniken- essen-mitte.de
Gütersloh	Dr. Philipp Schütt, Tel.: 05241/832- 81 00, E-Mail: philipp.schuett@uni- due.de

Hamburg	Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/7410-57 774, E-Mail: g.von-amsberg@uke.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Kiel	Prof. Dr. Roland Repp, Tel.: 0431/16 97-12 01, E-Mail: roland.repp@krankenhaus-kiel.de
Lübeck	Prof. Dr. Axel Merseburger, Tel.: 0451/500-43 601, E-Mail: axel.merseburger@uksh.de
Münster	Dr. Christian Lerchenmüller, Tel.: 0251/6200-80, E-Mail: lerchenmueller@onkologie-Muenster.de
Münster	Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de
Rostock	Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Tel.: 0381/494-78 01, E-Mail: oliver.hakenberg@med.uni-rostock.de
Stuttgart	Dr. Jan Schleicher, Tel.: 0711/2783-56 22, E-Mail: J.Schleicher@klinikum-stuttgart.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Wiesbaden	Prof. Dr. Norbert Frickhofen, Tel.: 0611/43-35 19, E-Mail: Norbert.Frickhofen@helios-kliniken.de
Würzburg	Dr. Barbara Deschler-Baier, Tel.: 0931/201-40 414, E-Mail: deschler_b@klinik.uni-wuerzburg.de

Leiter der klinischen Gesamtstudie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. Christian Grohé; 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 und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Urologischer Leiter des Modul A ist Prof. Dr. Merseburger. Sponsor der Studie ist die AstraZeneca AB in Södertälje, Schweden. Die Studie ist unter der Nummer NCT03084471 bei clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie finden Sie auf www.med4u.org/13835