

*H. Rexer, AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, Prof. Dr. M. Retz,
Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen
Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, Prof. Dr. C. Waller, Leiter der klinischen
Prüfung (LKP), Uniklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg*

13. Dezember 2018

Erstlinientherapie beim unbehandelten nicht resektablen oder metastasierten Urothelkarzinom

Eine offene, randomisierte, Phase-III-Studie zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder mit Standardchemotherapie gegenüber Standard-chemotherapie bei Patienten mit bisher unbehandeltem inoperablen oder metastasierten Urothelkarzinom (CheckMate-901) - AB 59/17 der AUO. Mehr zur Studie erfahren Sie unter www.med4u.org/14253.

Für Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten Blasenkarzinom stellt derzeit eine Platin-basierte Chemo-Kombinationstherapie (z.B. Gem/CIS) den Standard dar. Patienten, welche für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind, werden üblicherweise mit einer Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin behandelt.

Die vorliegende Studie prüft in diesem Setting eine Therapiealter-native mit den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab. Dafür werden die Patienten in 4 unterschiedliche Behandlungsarme randomisiert. Die Studiengruppe wird nach den folgenden Kriterien stratifiziert: PD-L1-Status, Cisplatin-Fähigkeit und Vorliegen von Lebermetastasen. In Arm A erhalten die Patienten 4x alle 3 Wochen eine Kombinationstherapie aus Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg. Anschließend wird die Therapie mit Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen fortgeführt. In Arm B wird alle 3 Wochen über 6 Zyklen eine Platin-haltige Chemotherapie verabreicht. In Arm C erhalten die Patienten über 6 Zyklen alle 3 Wochen 360 mg Nivolumab in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin + Cisplatin sowie eine anschließende Therapie aus 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. In Arm D wird eine Gemcitabin/Cisplatin-basierte Therapie als Standard-of-Care-Therapie über 6 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht. In die Arme A und B können Patienten eingeschlossen werden, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen, während Patienten, die diese Kombination erhalten können, in alle Studienarme (A-D) eingebracht werden können. Es folgt eine Nachbeobachtungsphase in 3-Monatsintervallen bis zum Versterben bzw. Studienende.

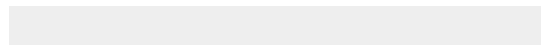


Abb. 1: Studienzentren in Deutschland.



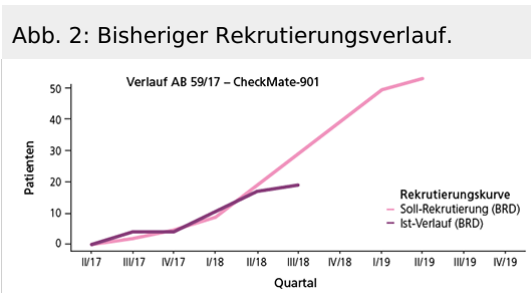
Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) für Cisplatin-ungeeignete Patienten; Sekundäre Endpunkte sind OS, PFS und gesundheitsbezogene Lebensqualität für alle Patienten.

In die Studie sollen in einem Zeitraum von 2 Jahren weltweit ca. 1.360 Patienten eingeschlossen werden, davon geplant ca. 53 Patienten in Deutschland. Den teilnehmenden Zentren (Abb. 1) können geeignete potentielle Studienpatienten zugewiesen werden, die Kontaktdaten hierzu finden Sie in Tabelle 1. Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Folgenden aufgelistet. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf.

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.

Ort	Kontaktdaten
Baden	Dr. Tammo Bartnick, Tel.: 0041+56/486-27 62, E-Mail: tammo.bartnick@ksb.ch
Chur	PD Dr. Richard Cathomas, Tel.: 0041+81/256-68 85, E-Mail: richard.cathomas@ksgr.ch
Dresden	Prof. Dr. Manfred Wirth, Tel.: 0351/458-24 47, E-Mail: manfred.wirth@uniklinikum-dresden.de
Essen	Prof. Dr. Martin Schuler, Tel.: 0201/723-20 00, E-Mail: martin.schuler@uk-essen.de
Freiburg	Prof. Dr. Cornelius Waller, Tel.: 0761/270-34 220, E-Mail: cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de
Hamburg	Prof. Dr. Christian Wülfing, Tel.: 040/18 18 81-16 60, E-Mail: c.wuelfing@asklepios.com
Hannover	PD Dr. Florian Imkamp, Tel.: 0511/532-0, E-Mail: imkamp.florian@mh-hannover.de

Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/9-32 99 01, E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Nürnberg	Dr. Marinela Augustin, Tel.: 0911/398-77 46, E-Mail: marinela.augustin@klinikum-nuernberg.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80 349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Weiden	Prof. Dr. Theodor Klotz, Tel.: 0961/30 33 302, E-Mail: theodor.klotz@kliniken-nordoberpfalz.ag
Würzburg	Prof. Dr. Hubert Kübler, Tel.: 0931/201-32 001, E-Mail: Kuebler_H@ukw.de



Einschlusskriterien

- Metastasiertes oder inoperables Urothelkarzinom
- Mindestens eine messbare Läsion nach RECIST-Kriterien
- Keine vorherige systemische Chemotherapie mit Ausnahmen:
 - Intravesikale Therapie > 4 Wochen vor Start der Studienbehandlung
 - Neoadjuvante Chemotherapie, Radiatio oder adjuvante Platin-haltige Chemotherapie nach radikaler Zyst-ektomie mit Rezidiv ≥ 12 Monate nach Therapieende

Ausschlusskriterien

- Erkrankung ist für kurative lokale Therapie geeignet
- Aktive Gehirn- oder leptomeningeale Metastasen
- Aktive bekannte oder vermutete Auto-immunerkrankung
- ECOG-PS ≥ 2
- Vortherapie mit Anti-PD-1-, Anti--PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern oder Medikamenten, die speziell gegen die T-Zell-Kostimulation oder die Checkpoint-Signalwege gerichtet sind

Leiter der klinischen Gesamtstudie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. Cornelius Waller, Freiburg; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie sowie der 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. Sponsor der Studie ist die Bristol Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA, München. [Die Studie ist unter der Nummer NCT03036098 bei clinicaltrials.gov registriert.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03036098)