

AUO

# Neoadjuvante Therapie vor radikaler Zystektomie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom



Phase-Ib/II-Studie zur Beurteilung der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Vinflunin mit Cisplatin gefolgt von einer radikalen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem

Blasenkrebs (JaNEO) – Studie AB 50/15 der AUO

Für Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom wird in internationalen Leitlinien die Durchführung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie empfohlen, da sie das 5- und 10-Jahres-Überleben deutlich verbessert. Allerdings gibt es keine Empfehlungen, welche neoadjuvanten Therapieschemata durchgeführt werden sollen, hierzu konnte noch kein überzeugender Standard definiert werden. Die hier vorgestellte Studie prüft einen neuen Therapieansatz im Sinne eines „Proof of Principle“ durch Einsatz von Vinflunin in der neoadjuvanten Situation.

Vinflunin ist als Monotherapie zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen und wird dort vielfach eingesetzt. Da Vinflunin und Cisplatin einen komplementären Wirkmechanismus aufweisen, eignen sie sich für den Einsatz in einer Kombinationstherapie. Eine entsprechende Vorstudie beim Lungenkarzinom ergab keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und eine ausreichende Verträglichkeit bei gleichzeitig vielversprechender Wirksamkeit. Die Kombination von Vinflunin und Cisplatin soll daher nun erstmals als Kombinationstherapie für das Blasenkarzinom geprüft werden.

In dieser einarmigen Studie sollen alle Patienten eine neoadjuvante Therapie aus 280 mg/m<sup>2</sup> Vinflunin und 70 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin alle 3 Wochen über 4 Zyklen erhalten. Da die Kombination in dieser Indikation erstmals angewendet wird, wird zunächst eine Safety-Phase durchgeführt. So werden zunächst nur 3 Patienten in 2 Stu-

dienzentren behandelt und danach das Sicherheitsprofil der Therapie bewertet. Fällt die Bewertung positiv aus, werden weitere 6 Patienten behandelt und es erfolgt eine erneute Bewertung des Sicherheitsprofils für die ersten 9 Patienten zusammen. Nur wenn auch dieses positiv ausfällt, wird die Studie fortgeführt und für ca. 3 weitere Zentren geöffnet.

Insgesamt sollen 42 Patienten in diese einarmige, nationale, prospektive Studie der Phase Ib/II eingebracht werden. Das Studiendesign besteht in einem zweistufigen Simon-Design, d.h. es erfolgt eine Auswertung der Wirksamkeit nach Abschluss von Stufe I der Studie mit 17 Patienten, von deren Ergebnis die Fortführung der Studie abhängig gemacht wird.

Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Rate eines kompletten pathologischen Ansprechens (pCR) bei der Zystektomie; dieser Endpunkt wird durch eine zentrale pathologische Bewertung beurteilt. Sekundäre Endpunkte sind das radiologische Gesamtansprechen vor der Zystektomie gemäß RECIST 1.1, die Progressionsrate nach 2 und 4 Zyklen neoadjuvanter Therapie, Sicherheit der Chemotherapie, Komplikationen der Zystektomie, perioperative Morbidität und Mortalität, das krebspezifische Überleben sowie die Lebensqualität. Darüber hinaus werden explorativ die Rezidivraten und -lokalisationen 1, 3 und 12 Monate nach Zystektomie bewertet und eine translationale Forschung zur Identifikation von Markern, die das Ansprechen der Kombinationstherapie vorhersagen, durchgeführt.

Für die Studie werden 42 Patienten benötigt, die in 5 Zentren in Deutschland eingebracht werden sollen; für die Sicherheitsphase sind zunächst 2 Zentren für die Studie vorgesehen. Patientenzuweisungen werden gerne angenommen, Kontaktdaten hierzu finden sich in **Tab. 1**. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien zur Vorauswahl von geeigneten Patienten sind unten aufgeführt. Der Start der Studie ist für den Frühsommer geplant.

## Einschlusskriterien

1. Einwilligungsfähige männliche oder weibliche Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren und  $\leq 75$  Jahren
2. Unterzeichnete Einverständniserklärung
3. Histologisch bestätigtes, muskelinvasives Harnblasenkarzinom (MIBC) im klinischen Stadium T2-T4a (N0/Nx, MO), nachgewiesen durch eine PDD-gestützte TURB und durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) beim Screening
4. Vollständige Resektion aller sichtbaren Tumoren während der TURB gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien vor der Registrierung
5. ECOG Performance Status 0 oder 1
6. Adäquate Knochenmarks-, Nieren und Leberfunktionen:
  - ▶ Absolute Neutrophilenzahl  $\geq 2.000$  mm<sup>3</sup> und  $\leq 7.500$  mm<sup>3</sup>
  - ▶ Hämoglobin  $\geq 12$  g/dl für die Sicherheitsphase der Studie; wenn die Studienbehandlung sich als adäquat während der Sicherheitsphase erweist, kann der Grenzwert nach der Entscheidung des Lenkungsausschusses auf  $\geq 10$  g/dl gesenkt werden
  - ▶ Thrombozytenzahl  $\geq 100.000$  mm<sup>3</sup>
  - ▶ Serumalbumin im Normbereich
  - ▶ Gesamtbilirubin im Serum  $\leq 1,5 \times$  Obergrenze des Normbereichs (ULN)
  - ▶ Transaminasen (ALT, AST)  $\leq 1,5 \times$  ULN
  - ▶ Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min, basierend auf einem 24 h-Sammelurin
  - ▶ Harnstoff im Serum  $< 25$  mg
7. Elektrokardiogramm (EKG) ohne Veränderungen, die auf ein hohes Risiko für das Auftreten von akuten kardialen Ereignissen hindeuten (wie Anzeichen von Angina pectoris oder gefährliche Herzrhythmusstörungen, etc.); eine kardiologische ärztliche Beratung ist erforderlich, wenn relevante Anomalien beim Screening-EKG gesehen wurden

**Tab. 1** Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten		
Marburg	Prof. Dr. Axel Hegele	Tel.: 06 421/586–25 13	E-Mail: hegele@med.uni-marburg.de
Tübingen	PD Dr. Georgios Gakis	Tel.: 09 131/822–31 78	E-Mail: georgios.gakis@med.uni-tuebingen.de

### Ausschlusskriterien

1. Vorherige systemische Chemotherapie gegen jede Art von Malignität; eine vorherige intravesikale Chemotherapie mit BCG ist zulässig
2. Vorherige Bestrahlung des Beckens oder jegliche vorherige Bestrahlung von  $\geq 30\%$  des Knochenmarks
3. Nachweis von Lymphknoten- (N+) oder Fernmetastasen (M1) beim Screening-MRT inkl. Kontrastmittelgabe, einschließlich bekannter Hirnmetastasen oder leptomeningealer Beteiligung (jedoch ist kein Hirn-MRT-Scan erforderlich, um die ZNS-Beteiligung auszuschließen, es sei denn, es gibt einen klinischen Verdacht auf eine Krankheit des zentralen Nervensystems (ZNS)
4. Andere Malignome mit Ausnahme eines adäquat behandelten Basalzellkarzinom der Haut, lokalisierter Prostatakrebs Gleason  $\leq 6$ , In-situ-Zervixkarzinom oder jede andere Tumorerkrankung mit einem rezidivfreien Intervall  $\geq 5$  Jahre
5. Periphere Neuropathie Grad  $\geq 2$  NCI CTCAE v.03 oder Hörstörungen  $\geq$  Grad 2 NCI CTCAE v.4.03
6. Behandlung mit jedem starken CYP3A4-Inhibitor oder Induktor (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Rifampicin) oder Phenytoin. Der Ersatz einer solchen Behandlung mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten vor Beginn der Studienbehandlung ist akzeptabel, wenn es medizinisch machbar und ethisch vertretbar ist
7. Behandlung mit Hexamethylmelamin, Pyridoxin, Penicillamin oder anderen Arzneimitteln mit bekanntem Potenzial die Wirksamkeit von Cisplatin zu beeinflussen
8. Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder einer Tumorthherapie  $\leq 30$  Tage vor der Registrierung
9. Schwangere oder stillende weibliche Patienten oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mit einem positiven Schwangerschaftstest beim Screening

*H. Rexer und Prof. Dr. A. Merseburger, AUO  
AUO.presse@MeckEvidence.de*

*Nach einer Pressemitteilung (AUO)*