

AUO

First-Line-Therapie beim nicht resektablen Urothelkarzinom Stadium IV



Eine Phase III, randomisierte, unverblindete, multizenterische, globale Studie zur Bewertung einer Erstlinientherapie mit Durvalumab als Einzelwirkstoff und Durvalumab in Kombi-

nation mit Tremelimumab gegenüber der Standard-Chemotherapie bei Patienten mit einem inoperablen Grad-4-Urothelkarzinom (DANUBE) – Studie AB 51/15 der AUO

Für Patienten mit einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom ist die derzeitige Standardtherapie eine platinbasierte Chemotherapie (Gemcitabin+Cisplatin oder Gemcitabin+Carboplatin). Die Wirksamkeit der Standardtherapie ist jedoch mit einem mittleren progressionsfreien Überleben (PFS) von ca. 7,3 Monaten begrenzt, weshalb für diese Indikation neue Therapieansätze gesucht werden. Die vorliegende Studie prüft einen neuen Therapieansatz durch Vergleich der Standardtherapie mit zwei alternativen Therapieansätzen: Einer Monotherapie mit Durvalumab und einer Kombinationstherapie mit Durvalumab und Tremelimumab.

Durvalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Signale von PD-L1 hemmt, wodurch der Tumor durch das körpereigene Immunsystem leichter erkannt werden kann. Tremelimumab ist ein humaner Anti-CTLA-4-Antikörper, der die CTLA-4-Aktivierung hemmt. Dadurch wird die T-Zellaktivierung und somit die gegen Krebszellen gerichtete Immunantwort des Körpers verbessert.

In der vorliegenden Studie werden die Patienten durch Randomisierung einem von drei Behandlungsarmen zugeteilt.

Im Vergleichsarm erhalten die Patienten 70 mg/m² Cisplatin an Tag 2 und 1000 mg/m² Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 über sechs 28tägige Zyklen (für Cisplatin-ungeeignete Patienten wird das Cisplatin durch Carboplatin 4,5 bis 5 AUC an Tag 1 der Zyklen ersetzt). Im zweiten Therapiearm erhalten die Patienten 1,5 g Durvalu-

mab i.V. alle 4 Wochen über 12 Monate (13 Zyklen), während im dritten Therapiearm 1,5 g Durvalumab i.V. alle 4 Wochen über 12 Monate (13 Zyklen) sowie 75 mg Tremelimumab alle 4 Wochen über 4 Monate (4 Zyklen) verabreicht werden.

Primärer Endpunkt dieser Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet nach RECIST 1.1; sekundäre Endpunkte sind u.a. das Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) bei PD-L1-negativen Patienten nach RECIST 1.1, objektive Ansprechraten, Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualitätsparameter.

Für die Studie werden 525 Patienten benötigt, die in stratifizierter 1:1:1-Randomisierung auf die Behandlungsarme auf-

geteilt werden. Kriterien für die Stratifizierung sind Cisplatin-Geeignetheit (ja/nein), PD-L1-Status (positiv/negativ) und viszerale Metastasierung (ja/nein). Die Rekrutierung sollte ursprünglich bis Herbst 2016 abgeschlossen werden, wurde jetzt jedoch bis Februar 2017 verlängert. Es werden in den 8 deutschen Zentren ca. 30 Patienten erwartet. Die Rekrutierung in Deutschland verläuft bislang gut, wie Sie **Abb. 1** entnehmen können. Dennoch freuen sich die Zentren über die Zuweisung geeigneter Patienten; Kontaktdaten hierfür finden Sie in **Tab. 1**. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien zur Vorauswahl von geeigneten Patienten sind:

Einschlusskriterien (Auszug)

1. Alter 18+
2. Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem, inoperablen Transitionalzellkarzinom der Harnblase Grad 4, die nicht zuvor mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt worden sind
3. Patienten, die sich für eine Cisplatinbasierte Chemotherapie eignen / nicht eignen
 - Eine fehlende Eignung für eine Behandlung mit Cisplatin liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - Kreatinin-Clearance (berechnet od. gemessen) < 60 ml/min
 - Audiometrischer Hörverlust ≥ CTCAE Grad 2
 - CTCAE Grad 2 Periphere Neuropathie
 - NYHA Grad-III-Herzinsuffizienz

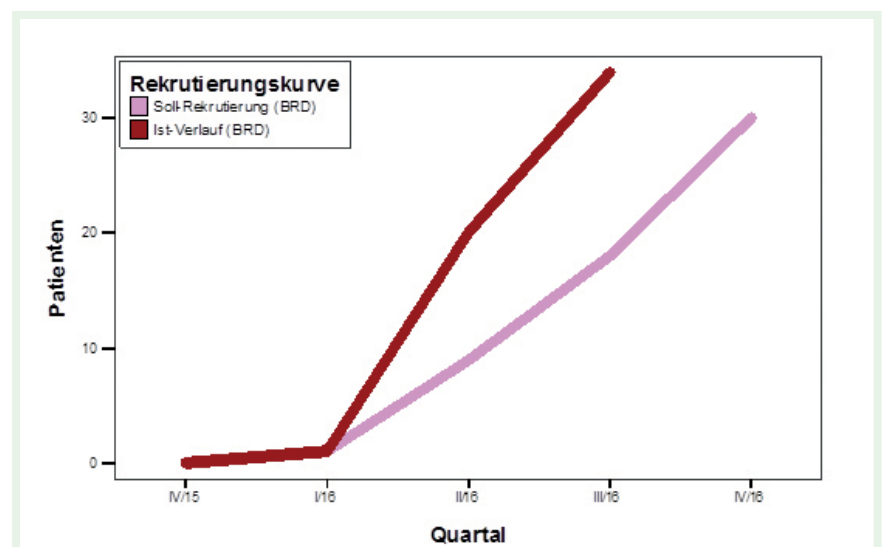


Abb.1 Bisherige Rekrutierung in Deutschland

Tab. 1 Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten		
Düsseldorf	PD Dr. Dr. Günther Niegisch	Tel.: 0211/81-19 353	E-Mail: guenter.niegisch@med.uni-duesseldorf.de
Erlangen	PD Dr. Peter Goebell	Tel.: 09 131/822-31 78	E-Mail peter.goebell@uk-erlangen.de
Hannover	PD Dr. Florian Imkamp	Tel.: 0511/532-0	E-Mail: imkamp.florian@mh-hannover.de
Heidelberg	PD Dr. Gencay Hatiboglu	Tel.: 06 221/56-36 510	E-Mail: Gencay.Hatiboglu@med.uni-heidelberg.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm	Tel.: 03 641/9-35 206	E-Mail: Marc-Oliver.Grimm@med.uni-jena.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz	Tel.: 089/41 40-25 22	E-Mail: margitta.retz@lrz.tum.de
Münster	PD Dr. Martin Bögemann	Tel.: 0251/834-74 47	E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de

4. Vor Randomisierung bekannter Tumor PD-L1-Status (Immunohistochemischer Nachweis durch ein Referenzlabor)

Ausschlusskriterien (Auszug)

1. Vorherige Exposition gegenüber einer immunvermittelten Therapie, einschließlich jedoch nicht beschränkt auf:
 - ▶ Andere anti-zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen-4 (CTLA-4) Antikörper
 - ▶ Andere Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Antikörper, einschließ-

2. Vorherige Organtransplantation, die eine Behandlung mit Immunsuppressiva erforderlich macht
3. Aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankungen oder entzündliche Erkrankungen innerhalb 3 Jahre vor Beginn der Behandlung
4. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression (Bei Patienten mit Verdacht auf Hirnmetastasen im Screening sollte ein cCT/cMRT vor Eintritt in die Studie durchgeführt werden)

5. Aktive Infektion, u. a. Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV
6. Aktuelle oder vorausgehende Anwendung von Immunsuppressiva binnen 14 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats
7. Patienten, die in den 30 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben

*H. Rexer und PD Dr. C. Ohlmann, AUO
AUO.presse@MeckEvidence.de*

Nach einer Pressemitteilung (AUO)