

## **Gemeinsame Stellungnahme zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom**

**C. Ohlmann (AUO, AKO), P. Hammerer (AUO, DGU) P. Ivanyi (AIO-GU), M.O. Grimm (AKO), V. Grünwald (AIO, DGHO), B Wöhrmann (DGHO)**

Die bisherige Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom stellte bis 2023 platin-basierten Chemotherapie mit Gemcitabine plus Cisplatin bzw. Carboplatin bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten dar. Dieser Standard basiert vornehmlich auf der Phase-III Studie zum Vergleich MVAC vs. Gemcitabine/Cisplatin, die ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben (14.0 vs. 15.2 Monate; hazard ratio [HR], 1.09; 95% CI, 0.88 to 1.34; P = 0.66) bei reduzierter Toxizität von Gemcitabine/Cisplatin gezeigt hat (von der Maase 2000/2005).

Auf dem Kongress der Europäischen Krebsgesellschaft (ESMO23) wurden die Ergebnisse von zwei Phase-III Studien beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom vorgestellt.

In der Checkmate901 Studie wurde die Kombination aus Gemcitabine/Cisplatin vs. Gemcitabine/Cisplatin plus Nivolumab bei Cisplatin-geeigneten Patienten untersucht (Von der Heijden et al. N Engl J Med 2023; 389:1778-1789). Hierbei zeigt sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination mit Nivolumab (HR 0.78; 95% CI, 0.63 to 0.96; P=0.02) von 18,9 auf 21,7 Monate. Der Überlebensvorteil war dabei unabhängig vom PD-L1 Expression (HR PD-L1  $\geq$ 1% 0,75; PD-L1 <1% 0,80). Das mediane progressions-freie Überleben lag bei 7,6 vs 7,9 Monaten mit einem 12-Monats progressions-freien Überleben von 34,2% vs. 21,8%. Das objektive Ansprechen war ebenfalls durch die Kombination mit Nivolumab verbessert (57,6% vs. 43,1%) mit einer Rate an Komplett-Remissionen von 21,7% vs. 11,8%.

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen Grad  $\geq$ 3 traten in 61.8% der Patienten unter Gemcitabine/Cis plus Nivolumab und bei 51.7% der Patients im Kontroll-Arm auf.

In der Studie EV-302/Keynote-A39 (NCT04223856) wurde Enfortumab-Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Standard-Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin bzw. Carboplatin untersucht (Powles T et al. N Engl J Med 2024: 384:1125-11354). Hierbei zeigt sich eine historisch herausstechende Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens von 16,1 auf 31,5 Monate (HR 0,47; 95% CI, 0,38-0,58; P<0,00001). Der Überlebensvorteil war unabhängig von der Cisplatin-Eignung (HR Cisplatin-geeignet 0,53; HR Cisplatin-ungeeignet 0,43) und dem PD-L1 Status (HR CPS $\geq$ 10 0,49; HR CPS<10 0,44). Der Therapieeffekt blieb auch in allen Subgruppen (Lokalisation Primarius, PD-L1 Status, Platin-Eignung, ECOG Status, Geschlecht und Alter, oberer bzw. unterer Harntrakt) erhalten. Das progressions-freie Überleben lag bei 12,5 vs. 6,3 Monaten (HR 0,45; p<0,0001). Das objektive Ansprechen war ebenfalls durch die Kombination mit Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab verbessert (67,7% vs. 44,4%) mit einer Rate an Komplett-Remissionen von 29,1% vs. 12,5%.

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen (TRAE) Grade 1-2 traten bei 41.1% der Patients unter Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab und bei 26.1% der Patienten unter Platin-basierter Chemotherapie auf.

Grad  $\geq$ 3 TRAEs traten bei 55.9% der Patienten unter EV+P und 69.5% unter Platin-basierter Chemotherapie auf.

Beide Kombinationen (Gemcitabine/Cisplatin plus Nivolumab (positives CHMP opinion liegt vor) und Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab) sind bisher von der EMA nicht für die Therapie des Urothelkarzinoms zugelassen. Auf Basis der bisher publizierten Daten mit einem signifikanten Überlebensvorteil empfehlen wir, einhergehend mit Europäischen Leitlinien (ESMO, EAU), Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eine Therapie mit den neuen Kombinationen anzubieten.

Aufgrund der besseren Überlebensdaten ist die Kombination aus Enfortumab-Vedotin plus Pembolizumab als neuer Standard anzusehen. Für Patienten, die nicht für diese Kombination aber für Cisplatin geeignet sind, sollte die Kombination mit Gemcitabine/Cisplatin plus Nivolumab eingesetzt werden. Bei Cisplatin ungeeigneten Patienten steht weiterhin Gemcitabine/Carboplatin mit etwaiger Erhaltungstherapie mit Avelumab zur Verfügung.

Berlin, 30.05.2024