

ESMO-Update:

Fortschritte in der medikamentösen Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms

Die jüngsten ESMO-Leitlinien unterstreichen signifikante Fortschritte in der Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms.¹ Ansätze wie die Avelumab-Erhaltungstherapie, die Kombination aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab sowie Nivolumab mit Gemcitabin/Cisplatin zeigen vielversprechende Überlebensvorteile.^{2–4} Trotz neuer Optionen bleibt die Wahl der optimalen Behandlungsstrategie herausfordernd und erfordert eine sorgfältige Abwägung von Wirksamkeit, Nebenwirkungen und individueller Patientensituation.¹ Avelumab überzeugt hier durch Real-World-Evidenz zur optimalen Therapiesequenzierung.^{5, 6} Redaktion: Dr.ⁱⁿ Christine Rous

Das Blasenkarzinom ist mit 90 % die häufigste Form der Urothelkarzinome (UC). Etwa 75 % der Patient:innen befinden sich bei Diagnosestellung im nicht-muskelinvasiven Stadium (NMIBC), während ein kleinerer Anteil im muskelinvasiven Stadium (MIBC) oder mit bereits metastasierter Erkrankung diagnostiziert wird.⁷ Die 5-Jahres-Überlebensrate beim metastasierten UC (mUC) liegt bei lediglich 5 % und verdeutlicht den Bedarf an geeigneten Therapieansätzen.⁸ Die therapeutischen Optionen für das lokal fortgeschrittene und mUC sind vielfältig und umfassen Chemotherapie (CT), Immuntherapie, zielgerichtete Therapien sowie Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs). In den letzten Jahren haben drei große Studien – JAVELIN Bladder 100, CheckMate-901 und EV-302/KEYNOTE-A39 – die klinische Praxis grundlegend verändert und führten zu wichtigen Aktualisierungen der ESMO-Leitlinien (zuletzt 2024).¹

JAVELIN Bladder 100: Die JAVELIN Bladder 100-Studie war ein bedeutender Meilenstein für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem und mUC. Avelumab zeigt als Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Erstlinientherapie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (OS) gegenüber Best Supportive Care (BSC).² Die aktuellsten Daten zeigen ein medianes OS von 29,7 vs. 20,5 Monate (**Abb. 1**).² Die Ergebnisse der JAVELIN Bladder 100 führten dazu, dass Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder mUC ohne Progression nach platinbasierter CT (PBC) in die ESMO-Leitlinien aufgenommen wurde.¹

CheckMate-901: Die CheckMate-901-Studie untersuchte die Kombination von Nivolumab (Nivo) + Gemcitabin/Cisplatin (Gem-Cis) als Erstlinientherapie bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder mUC. Die Ergebnisse zeigten einen OS-Vorteil von 21,7 Monaten

im Vergleich zu 18,9 Monaten mit Gem-Cis allein.⁴ Dies war die erste Immun-CT-Kombination, die einen Überlebensvorteil zeigte, und etablierte sich ebenfalls zur Erstlinientherapie. Neue Subanalysen zeigen, dass der Anteil an Patient:innen, die eine komplette Remission erreichen konnten, bei Patient:innen mit Metastasen, die nur die Lymphknoten betreffen, am höchsten ist – für diese Subgruppe zeigte sich der größte Benefit im Vergleich zu Gem-Cis allein.⁹

EV-302/KEYNOTE-A39: In dieser Studie wurde die Kombination aus Enfortumab Vedotin (EV), einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), + Pembrolizumab (P) als Erstlinientherapie untersucht, wobei ein signifikanter OS-Vorteil im Vergleich zur CT (mOS: 31,5 vs. 16,1 Monate) nachgewiesen werden konnte.³ Die Resultate führten zur Aufnahme von EV + P als neue Erstlinientherapie für lokal fortgeschrittenes und mUC in die ESMO-Leitlinien.¹

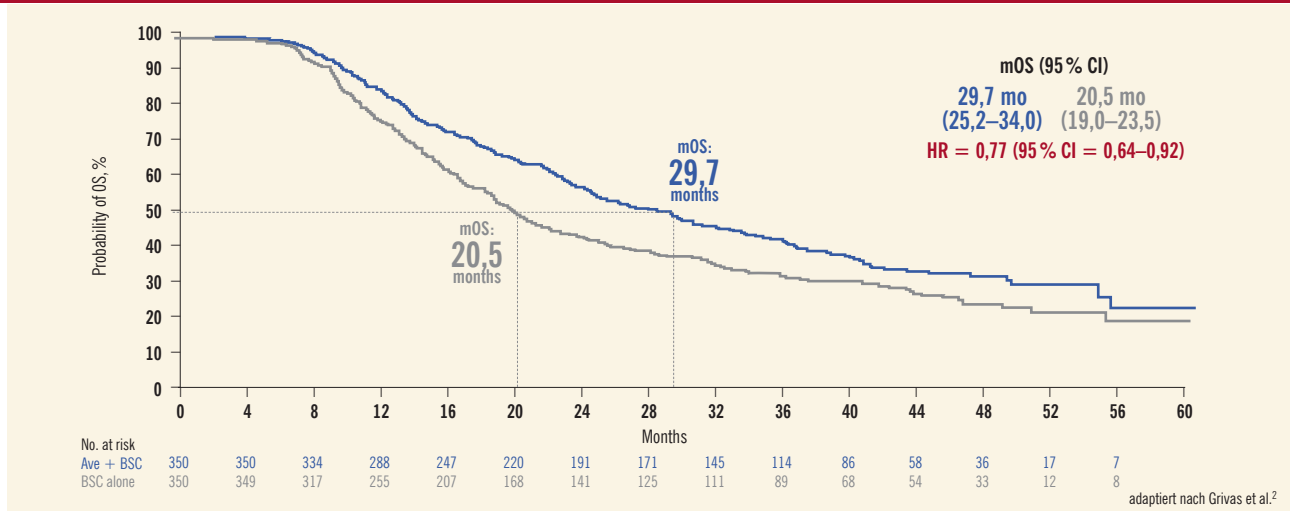
Bewährter Standard im Vergleich zu neuen Ansätzen: In einer rezenten Meta-Analyse wurden Wirksamkeit und Sicherheit der unterschiedlichen Erstlinientherapien für das Urothelkarzinom untereinander verglichen, wobei zur besseren Vergleichbarkeit Patient:innen mit ähnlicher Prognose herangezogen wurden.

In diesem indirekten Vergleich konnte weder EV-302 noch CheckMate-901 einen signifikanten Vorteil gegenüber JAVELIN Bladder 100 zeigen. EV-302 wies einen nicht-signifikanten Trend zugunsten der Kombination auf (HR = 0,81; 95 % KI = 0,62–1,0; p = 0,12), wobei das mediane OS noch nicht erreicht wurde. Diese Daten unterstreichen die anhaltende Relevanz und Wirksamkeit der Avelumab-Erhaltungstherapie im Kontext neuer Behandlungsoptionen.¹⁰

Herausforderungen bei EV + P: Relevant ist insbesondere das Nebenwirkungsprofil, das häufig Polyneuropathien (50 %), Pruritus (39,8 %) und Haarverlust (33,2 %) umfasst. Laut Studiendaten führten therapiebedingte Nebenwirkungen bei 35 % der Patient:innen zu einem Abbruch der EV + P-Behandlung im Vergleich zu lediglich 18,5 % unter CT.³ Darüber hinaus erfordert die Therapie besondere Aufmerksamkeit bei Patient:innen mit Risikofaktoren wie hohem Body Mass Index (BMI) ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), vorbestehender Hyperglykämie oder Diabetes mellitus, da in klinischen Studien ein erhöhtes Auftreten von Hyperglykämie bei diesen Patientengruppen beobachtet wurde.¹¹ Ebenso ist die optimale Therapiesequenzierung nach EV + P derzeit noch offen.¹² Die ESMO-Leitlinien empfehlen bei Progression eine platinbasierte CT oder, bei FGFR-Mutationen, Erdafitinib.¹

Evidenz zur Avelumab-Erhaltungstherapie: Klare Daten liegen hingegen zur Therapiesequenzierung nach einer Erstlinien-PBC mit anschließender Avelumab-Erhaltungstherapie vor. Bei Progression unter Avelumab wird laut Guidelines der Einsatz von EV, CT* oder Erdafitinib[†] empfohlen.¹ Real-World-Daten der AVENANCE-Studie untermauern nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Strategie, sondern liefern auch wertvolle Erkenntnisse zur Therapiesequenz; die Kombination aus PBC und Avelumab-Erhaltungstherapie gefolgt von einem ADC zeigte ein medianes OS von 40,8 Monaten ab Beginn der PBC (**Abb. 2**). Zudem konnte gezeigt werden, dass 70 % der Patient:innen nach Abschluss der Avelumab-Therapie noch eine Zweitlinientherapie erhalten haben.⁵ Diese vielversprechenden Ergebnisse wurden durch eine weitere RWE-Studie (UROKYU) bestätigt, die zu einem ähnlichen Resultat kam – einem mOS von 40,3 Monaten in der Sequenz PBC-Avelumab-EV.⁶ Dies unterstreicht einerseits die gute

Abb. 1: OS-Kurve JAVELIN Bladder 100



Wirksamkeit, andererseits das verträgliche Nebenwirkungsprofil von Avelumab, das sowohl in klinischen Studien als auch mit Real-World-Daten bestätigt wurde. Patient:innen, die Avelumab als Erhaltungstherapie erhielten, erlebten im Vergleich zu BSC eine doppelt so lange Zeit ohne Krankheitsprogression und therapiebedingte Toxizitäten (11,98 vs. 5,52 Monate), was eine Verdoppelung der „Quality Time“ bedeutet.¹³ Darüber hinaus zeich-

net sich Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie durch seine bemerkenswerte Flexibilität aus. Der Überlebensvorteil bleibt konsistent, unabhängig von der Wahl des PBC-Regimes, der Dauer der initialen Chemotherapie und der Länge des behandlungsfreien Intervalls. Therapiepausen von vier bis zehn Wochen sind möglich, ohne den OS-Benefit zu beeinträchtigen.^{14, 15} Diese Flexibilität erstreckt sich auch auf die Wahl der

nachfolgenden Therapie wie EV, CT* oder Erdaftinib[†], was eine optimale Abstimmung auf die individuellen Patientenbedürfnisse ermöglicht.¹

Fazit

Therapeutische Innovationen haben die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und mUC in den letzten Jahren deutlich verändert, insbesondere durch Avelumab, EV + P sowie Nivo + Gem-Cis.¹ Avelumab zeigt sowohl in klinischen Studien als auch in Real-World-Daten konsistente Überlebensvorteile und ein gutes Nebenwirkungsprofil, was es zu einer wichtigen Option in der Erstlinien-Erhaltungstherapie macht.^{2, 5, 6}

- 1 Powles T et al., Ann Oncol 2024; 35 (6): 485-90
- 2 Grivas P et al., ESMO Open 2023; 8 (6): 102050
- 3 Powles T et al., N Engl J Med 2024; 390 (10): 875-88
- 4 van der Heijden MS et al., N Engl J Med 2023; 389 (19): 1778-89
- 5 Barthelemy P et al., Eur Urol Oncol 2024; in press; doi.org/10.1016/j.euo.2024.09.014
- 6 Minato A et al., Anticancer Res 2024; 44 (8): 3419-26
- 7 DGHÖ – Onkopedia Leitlinie: Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom), 2024
- 8 Saginala K et al., Med Sci (Basel) 2020; 8 (1): 15
- 9 Galsky MD et al., J Clin Oncol 2024; 42 (Suppl 16): 4509
- 10 Di Civita MA et al., Curr Oncol 2024; 31 (8): 4713-27
- 11 Brower B et al., Front Oncol 2024; 14: 1326715
- 12 Brown JR et al., Eur Urol Focus 2024; 10 (2): 231-33
- 13 Powles T et al., J Clin Oncol 2023; 41 (Suppl 16): 4515
- 14 Powles T et al., J Clin Oncol 2023; 41 (19): 3486-92
- 15 Sridhar SS et al., Eur Urol 2024; 85 (2): 154-63

* Vinflunine oder Taxane; eine erneute Therapie mit PBC kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Progress 12 Monate nach Ende der vorherigen PBC oder 12 Monate nach Ende der vorherigen PBC und Erhaltungstherapie mit Bavencio[®] auftritt[†]

† Nur bei Tumoren mit FGFR-DNA-Fusionen und -Mutationen¹

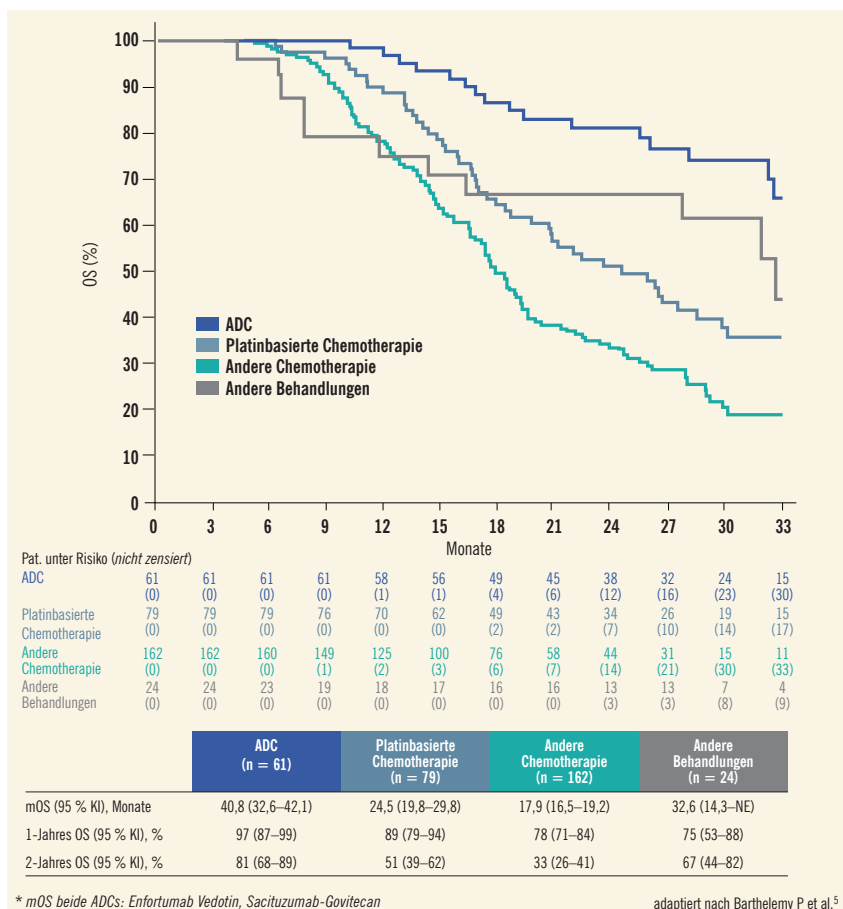


Abb. 2: OS-Kurve AVENANCE-Studie: PBC + Erstlinienerhaltungstherapie mit Avelumab gefolgt von Zweitlinientherapie mit entweder ADC, PBC, CT oder anderen Behandlungen

Der QR-Code führt Sie zur Kurzfassung der Fachinformation

