

# Experten im Gespräch

## Urothelkarzinom

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen

## Fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom (UC) Avelumab-Erhaltungstherapie verlängert Überleben

**Trotz guten Ansprechens auf eine platinbasierte Chemotherapie kommt es beim fortgeschrittenen oder metastasierten UC häufig zum Progress.<sup>1</sup> Oft ist dann für die geschwächten Patienten eine Zweitlinientherapie keine Option.<sup>2</sup> Avelumab (Bavencio®) als Switch-Maintenance-Therapie kann den Nutzen der Chemotherapie erhalten und das Gesamtüberleben signifikant verlängern.<sup>1</sup>**

In der offenen, multizentrischen Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 wurden 700 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC), deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Induktionstherapie nicht fortgeschritten war, zu einer Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab plus bestmöglicher Begleitbehandlung (BSC) oder BSC allein randomisiert.<sup>1</sup> Die Randomisierung erfolgte vier bis zehn Wochen nach Abschluss der Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben (mOS) und wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung ermittelt.

### Signifikanter mOS-Vorteil bei allen randomisierten Patienten

Avelumab verlängerte das mOS im Vergleich zu alleiniger BSC bei allen randomisierten Patienten signifikant (21,4 vs. 14,3 Monate; HR: 0,69; 95 % CI: 0,56–0,86;  $p = 0,001$ ) und ist damit die derzeit einzige Immuntherapie, die in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verlängerung des mOS im Erstlinien-Setting bei fortgeschrittenem oder metastasiertem UC erzielte.<sup>1</sup> Die Behandlung mit Avelumab hatte dabei keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.<sup>3</sup> Zudem bestätigen die Ergebnisse der JAVELIN-Bladder-100-Studie das bekannte Sicherheitsprofil der Behandlung.<sup>1</sup> Zu unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder höher kam es bei 47,4 % der Patienten unter Avelumab und bei 25,2 % der Patienten unter alleiniger BSC. 11,9 % der Patienten brachen die Therapie nebenwirkungsbedingt ab.<sup>1</sup>

Basierend auf den Ergebnissen der Studie erfolgte in der Schweiz im August 2021 die Zulassung von Avelumab als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Erstlinien-Induktionstherapie nicht fortgeschritten ist.<sup>4</sup> Die Zulassung ist unabhängig vom PD-L1 («programmed cell death-ligand 1»)-Status.<sup>4</sup> Zudem wurde der Einsatz von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie in die kürzlich aktualisierten Behandlungsleitlinien von ESMO, EAU und NCCN aufgenommen.<sup>5–7</sup>

### Literatur:

<sup>1</sup> Powles T et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1218-30

<sup>2</sup> Grivas P et al.: Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2021; 97: 102187

<sup>3</sup> Powles T et al.: 745P Patient-reported outcomes (PROs) from JAVELIN Bladder 100: Avelumab first-line (1L) maintenance+ best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC). *Ann Oncol* 2020; 31: S578-9

<sup>4</sup> Fachinformation BAVENCIO® (Avelumab). [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), aktueller Stand.

<sup>5</sup> ESMO Guidelines Committee: eUpdate – bladder cancer treatment recommendations. 16. Juli 2020. Online unter <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>. Letzter Zugriff: Juni 2021

<sup>6</sup> EAU: EAU Guidelines. 2021. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network® (NCCN Guidelines®): Bladder Cancer (version 4.2021). Online unter [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf). Letzter Zugriff: September 2021

Die Kurzfachinformation von Bavencio® finden Sie im Inserat auf S. 4.



**Dr. med. Ursula Vogl**  
Leitende Ärztin  
Medizinische  
Onkologie, Regional-  
krankenhaus  
Bellinzona und Valli



**Dr. med. Marc Küng**  
Leitender Arzt  
Onkologie, Kantons-  
spital Fribourg

**Welches ist das übliche Vorgehen für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom?**

Nach der histologischen Bestätigung und dem radiologischen Staging wird die Platineignung klinisch beurteilt. Bei einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min, einem ECOG-Status von 0/1 und ohne andere Kontraindikationen kann Cisplatin + Gemcitabin eingesetzt werden, sonst Carboplatin + Gemcitabin. Nur in seltenen Fällen ist ein Patient platinungeeignet.

Die Platineignung eines Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab: Alter, allfälligen Komorbiditäten, Herz- und Nierenfunktion, Vorliegen einer Polyneuropathie oder Hörverlust. Nach gutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie sollte ganz klar eine Erhaltungstherapie im Sinne einer Switch Maintenance mit Avelumab angeboten werden.

**Was sind die grössten Herausforderungen bei der Therapie dieser Patienten?**

Herausfordernd sind fragile, ältere Patienten, die auch nicht fit genug für Carboplatin sind – also z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion oder schwerer Neuropathie. Auch akute Symptome, wie Blutungen oder kritische Metastasenlokalisationen können schwierig sein. Diese kommen oft bei histologischen Varianten vor, die jedoch nur wenige Patienten betreffen.

Platinungeeignete Patienten sind eher schwierig zu behandeln. Kommt Platin infrage, sind die Ansprechraten und das Gesamtüberleben unter Carboplatin + Gemcitabin schlechter als unter Cisplatin + Gemcitabin. Beide Gruppen profitieren jedoch von einer Avelumab-Erhaltungstherapie, also auch gebrechlichere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

**Worin sehen Sie die Vorteile von Avelumab in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms?**

Die Daten zeigen klar, dass mit einer Switch-Maintenance-Therapie die Remission oder stabile Erkrankung nach der Induktionsphase mit platinhaltiger Chemotherapie über lange Zeit erhalten werden kann. Damit behandeln wir die Patienten nicht erst nach einer erneuten Progression weiter, wenn das ursprüngliche Ansprechen schon nicht mehr erreicht werden kann.

Für mich ist die Erhaltungstherapie mit Avelumab bislang ganz klar die beste Therapieoption. Sie ist in den meisten Fällen gut verträglich und gibt den Patienten die Möglichkeit, ein verlängertes Gesamtüberleben und eine längere Remissionszeit zu haben. Eine längere Remission, die keiner Zweitlinientherapie bedarf, bedeutet dabei auch Lebensqualität.

**Welche Rolle kommt Avelumab als Switch-Maintenance Therapie, angesichts der aktuellen Datenlage, als neue Behandlungsoption zu?**

Die JAVELIN-Bladder-100-Studie hat bei Patienten mit Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie das bislang längste Gesamtüberleben in einer Erstlinienstudie gezeigt. Darum ist diese Switch-Maintenance-Therapie in allen Guidelines mit dem höchsten Evidenzgrad enthalten. Nur für wenige Patienten kommt Avelumab nicht infrage.

Aktuell ist die Switch Maintenance mit Avelumab klarer Standard mit seinem deutlichen Überlebensvorteil von 7,1 Monaten im Vergleich zu Best Supportive Care. Es bleibt jedoch abzuwarten, was die laufenden Studien NILE und CheckMate 901 zur Kombination aus Chemo- und Immuntherapie in der Erstlinie zeigen – vor allem hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

**Was können Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität von der Erhaltungstherapie mit Avelumab erwarten?**

Gemäss Studiendaten kommt es unter Avelumab zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Best Supportive Care. Dies deckt sich mit meiner persönlichen Erfahrung. Die Patienten sind motiviert, den Erfolg der Chemotherapie aufrechtzuerhalten und alle zwei Wochen zur Infusion zu kommen, die meist unkompliziert und zügig abläuft.

Die Verträglichkeit von Immuntherapien ist deutlich besser als die der klassischen Chemotherapie. Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen können wir meist früh erkennen und gut behandeln. Dadurch können wir schwere Toxizitäten oftmals vermeiden. Das dient den Patienten auch im Sinne einer besseren Lebensqualität.



**Dr. med.  
Philippe von Burg**  
Geschäftsinhaber,  
Onkologie-Praxis  
Solothurn AG



**Dr. med.  
Claudia Papet**  
Leitende Ärztin  
Onkologie, Spital  
Limmattal

**Welches ist das übliche Vorgehen für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom?**

Die Patienten sind zwar meist noch geeignet für eine Chemotherapie, die Mehrheit in einem lokal sehr fortgeschrittenen oder metastasierten Setting, allerdings nur für Carboplatin und nicht für Cisplatin. Andernfalls wäre ein PD-L1-Inhibitor als Monotherapie («off-label») eine Option oder Best Supportive Care bei extrem gebrechlichen Patienten.

Bei uns erhalten Patienten mit ausreichender Fitness, falls möglich, 4–6 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin oder ansonsten Carboplatin + Gemcitabin. Bei einem Ansprechen oder zumindest einer Stabilisierung der Erkrankung folgt eine Erhaltungstherapie mit Avelumab. Ist keine Chemotherapie möglich, kann über eine primäre Immuntherapie («off-label») diskutiert werden.

**Was sind die grössten Herausforderungen bei der Therapie dieser Patienten?**

Die Patienten waren in ihrem Leben häufig Noxen ausgesetzt, z.B. Nikotin, Alkohol oder berufsbedingten Giften. Die Folge können eingeschränkte Organfunktionen sein. So haben die Patienten oft eine reduzierte Nierenfunktion, hepatische Probleme oder eingeschränkte Knochenmarkreserven. Damit sind sie, im Vergleich zu anderen Tumorpatienten, schwieriger zu behandeln.

Die grösste Anforderung ist, dass die Patienten ausreichend fit für eine Systemtherapie sind. Schwierig zu behandeln sind deshalb Betroffene mit einem schlechten Allgemeinzustand oder weiteren Komorbiditäten. Dies ist zum Teil bedingt durch starken Nikotinabusus, der ja einen Risikofaktor für die Erkrankung darstellt.

**Worin sehen Sie die Vorteile von Avelumab in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms?**

Der grösste Vorteil sind die überzeugenden Daten der JAVELIN-Bladder-100-Studie. Zudem ist Avelumab einfach anwendbar, auch bei Patienten mit Komorbiditäten relativ gut verträglich und die Akzeptanz bei den Betroffenen recht hoch. Meine persönlichen Erfahrungen sind bislang gut und entsprechen anderen Immunmonotherapien in ähnlichen Settings.

Das verlängerte Gesamtüberleben spricht klar für die Behandlung mit Avelumab. Zudem ist die Therapie unabhängig vom PD-L1-Status und bietet damit für viele Patienten eine gute Behandlungsmöglichkeit. Obwohl ich trotzdem auf PD-L1 teste, um einen Überblick über die Erkrankung zu erhalten, initiiere ich die Therapie sofort – bevor das Ergebnis feststeht.

**Welche Rolle kommt Avelumab als Switch-Maintenance Therapie, angesichts der aktuellen Datenlage, als neue Behandlungsoption zu?**

Für mindestens 50–60% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ist eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab der neue Standard. Das ist sicherlich ein sehr zentraler Platz in der Therapiesequenz. Ich werde Avelumab zukünftig bei allen Patienten einsetzen, die die Kriterien gemäss Indikation erfüllen.

Für mich ist die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab eine Standardtherapie, wenn die Patienten nach platinhaltiger Chemotherapie mindestens eine stabile Erkrankung aufweisen. Damit nimmt es eine sehr wichtige Rolle in der Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ein.

**Was können Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität von der Erhaltungstherapie mit Avelumab erwarten?**

Nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie ist die Lebensqualität grundsätzlich nicht schlecht. Wenn die Nebenwirkungen der Chemotherapie abklingen, steigt die Lebensqualität unter Avelumab allenfalls sogar an, bevor sie auf einem relativ hohen Niveau stabil bleibt – solange die Wirksamkeit anhält und keine schweren Nebenwirkungen auftreten.

Die am ESMO 2020 gezeigten Daten der JAVELIN-Bladder-100-Studie zu «patient-reported outcomes» belegen, dass sich die Lebensqualität unter Avelumab nicht verschlechtert. Meine Erfahrung zeigt, je länger und je besser die Erkrankung kontrolliert wird, desto besser ist auch die Lebensqualität der Patienten.

# LONGER OVERALL SURVIVAL

## IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA<sup>3</sup>

**BAVENCIO**<sup>®</sup> + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.<sup>3</sup>



**NOW APPROVED**

**21.4 MONTHS** vs **14.3 MONTHS<sup>3</sup>**

mOS  
**BAVENCIO**<sup>®</sup> + BSC

mOS  
**BSC alone**

Hazard ratio: 0.69 (95% CI: 0.56, 0.86); 2-sided P=0.001

mOS=median overall survival; BSC = best supportive care; CI=confidence interval

**BAVENCIO**<sup>®</sup> (20 mg/ml avelumab, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody).  
**I:** For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients. **W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant

recipients, embryofoetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia, asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia, abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). AUG21

#### References

1. Current product information. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2. Swissmedic approved human medicines. Available at: [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen\\_neu.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html). Accessed July 2021. 3. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788