**Urothelkarzinom**

**metastasiert, nicht vorbehandelt im metastasierten Stadium**

**Erstlinientherapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab**

**Zusammenfassung**

Die Daten der Phase III Studie EV-302/KEYNOTE-A39 zeigen für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung in der Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie. In dieser Studie haben 886 Patientinnen und Patienten (Pat.) in der Erstlinientherapie randomisiert entweder Enfortumab Vedotin (EV) und Pembrolizumab (P) (EV+P, N=442) oder Chemotherapie (N=444) erhalten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten wurde das Gesamtüberleben durch EV+P im Vergleich zur Chemotherapie verdoppelt. Dies bedeutet eine wesentliche Verbesserung für die Pat. in der Erstlinientherapie (medianes ÜLZ 31,5 Monate vs. 16,1 Monate; HR 0,47 [95% CI: 0,38-0,58]; p<0,00001).

Bei Pat., bei denen eine Metastasierung des Urothelkarzinoms diagnostiziert wird und die nicht mit einem Immuncheckpointinhibitor vorbehandelt sind, ist die Therapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in der Off-Label-Indikation eine Option.

Vor einer Antragstellung sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

* Histologisch gesichertes, invasives Urothelkarzinom
* Keine Vorbehandlung mit PD-(L) 1 Inhibitor; GFR >= 30mL/min; ECOG PS <=2
* Bildgebende Sicherung der Metastasierung
* Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz zur Therapie mit EV+P
* Patientenzustimmung nach umfassender Information

Bei der Antragstellung auf Kostenübernahme durch die Krankenkasse kann auf diese Information verwiesen werden.

**Hintergrund**

Bislang war die platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin der Goldstandard in der primären Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms. Die Immun-Checkpoint-Inhibition hatte in diesem Behandlungskonzept ihren Stellenwert in der Erhaltungstherapie oder als Zweitlinientherapie. Auf Basis der EV-301 Daten, welche 2021 im New England Journal of Medicine publiziert wurden, hat sich das Antikörperwirkstoffkonjugat Enfortumab Vedotin (EV) als wirksame Drittlinientherapie gegenüber konventioneller Chemotherapie etabliert. Dies basierte vor allem auf einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens von 12,88 vs. 8,97 Monaten; (HR für den Tod, 0,70; 95%-CI: 0,56 - 0,89; p=0,001) [1].

Aufgrund der guten Wirksamkeit von Enfortumab Vedotin war es naheliegend, dass diese nun in einer prospektiv-randomisierten Phase 3 Studie untersucht wurde. In der EV-302/KEYNOTE-A39 Studie wurde die Wirksamkeit von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV+P) gegen den bisherigen Standard der platin-basierten Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin + Gemcitabin verglichen [2]. Aktuelle Daten, welche auf der ESMO 2023 vorgestellt wurden, zeigen nun eine außerordentliche und signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des Gesamtüberlebens (ÜLZ). Es ist die erste Studie mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens in direktem Vergleich gegenüber Chemotherapie.

In der EV-302 Studie sind 886 Pat. (EV+P: 442; Chemo: 444) randomisiert worden. Die Studienpopulation setzte sich aus einem typischen Patientenkollektiv zusammen. Sowohl platingeeignete (54%) als auch nicht-geeignete Pat. (46%) mit ECOG 0-2 und hohem Anteil viszeraler Metastasen (71%) wurden eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 17,2 Monate. Das PFS wurde durch EV+P im Vergleich zur platin-basierten Chemotherapie signifikant verlängert und das Risiko einer Progression oder Tod um 55 % gesenkt (medianes PFS, 12,5 Monate im Vergleich zu 6,3 Monaten; HR 0,45 [95% CI: 0,38-0,54]; p<0,00001). Das mediane Gesamtüberleben wurde durch EV+P im Vergleich zur Chemotherapie verdoppelt(mediane ÜLZ 31,5 Monate vs. 16,1 Monate; HR 0,47 [95% CI: 0,38-0,58]; P<0,00001). Der Therapieeffekt blieb in allen Subgruppen (Lokalisation Primarius, PD-L1 Status, Platin-Eignung, ECOG Status, Geschlecht und Alter) erhalten. Die Ansprechrate betrug 67,7% in der EV+P-Gruppe und 44,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (p<0,00001). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen Grad ≥3 traten bei 55,9 % unter EV+P und 69,5 % unter Chemo auf.

**Durchführung**

* Sicherung der Metastasierung (Bildgebung)
* Klärung der bisherigen Therapie (keine adjuvante Immuncheckpoint-Therapie)
* Beschluss der Tumorkonferenz
* Information der Pat. als Basis der partizipativen Entscheidungsfindung
* Durchführung: EV (unbegrenzt oder bis Progression oder Toxizität)+ Pembrolizumab (max. 35 Zyklen)
* Kontinuierliche Kontrolle der Toxizität sowie spätestens nach 3 Monaten Kontrolle des Ansprechens

**Referenzen**

1. Powles TB, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al.: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial. N Engl J Med 384:1125-1135, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035807](https://doi.org/10.1056/nejmoa2035807)
2. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 390:875-888, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312117](https://doi.org/10.1056/nejmoa2312117)

**Verantwortlich**

Diese Information wurde von Prof. Dr. Viktor Grünwald, Dr. Dorothea Kingreen und Prof. Dr. Bernhard Wörmann erstellt. Rückmeldungen werden erbeten an [offlabeluse@dgho.de](mailto:offlabeluse@dgho.de).