

# Systemtherapie des Urothelkarzinoms

Prof. Dr. C-H. Ohlmann  
Abteilung für Urologie  
Johanniter Kliniken Bonn

03.07.2024



Aus Liebe zum Leben

# Harnblasenkarzinom/Urothelkarzinom

## Muskelinvasives BCa

Neoadjuvante/adjuvante  
Chemotherapie mit

**Gemcitabine/Cisplatin od.  
Carbo**

**ddMVAC**

**Nivolumab adjuvant \***

\*PD-L1 Testung  
notwendig!

## First-Line mUC

**Enfortumab vedotin/  
Pembrolizumab**

**Gemcitabine/Cisplatin  
+ Nivolumab**

**Gemcitabine/  
Cisplatin od. Carbo  
+ Avelumab-Erhaltung**

Cis-ungeeignet:

- **Pembrolizumab\***
- **Atezolizumab\***

## Second-Line mUC

**Enfortumab vedotin**

**Vinflunin**

**Atezolizumab**

**Nivolumab**

**Pembrolizumab**

**Best supportive Care**

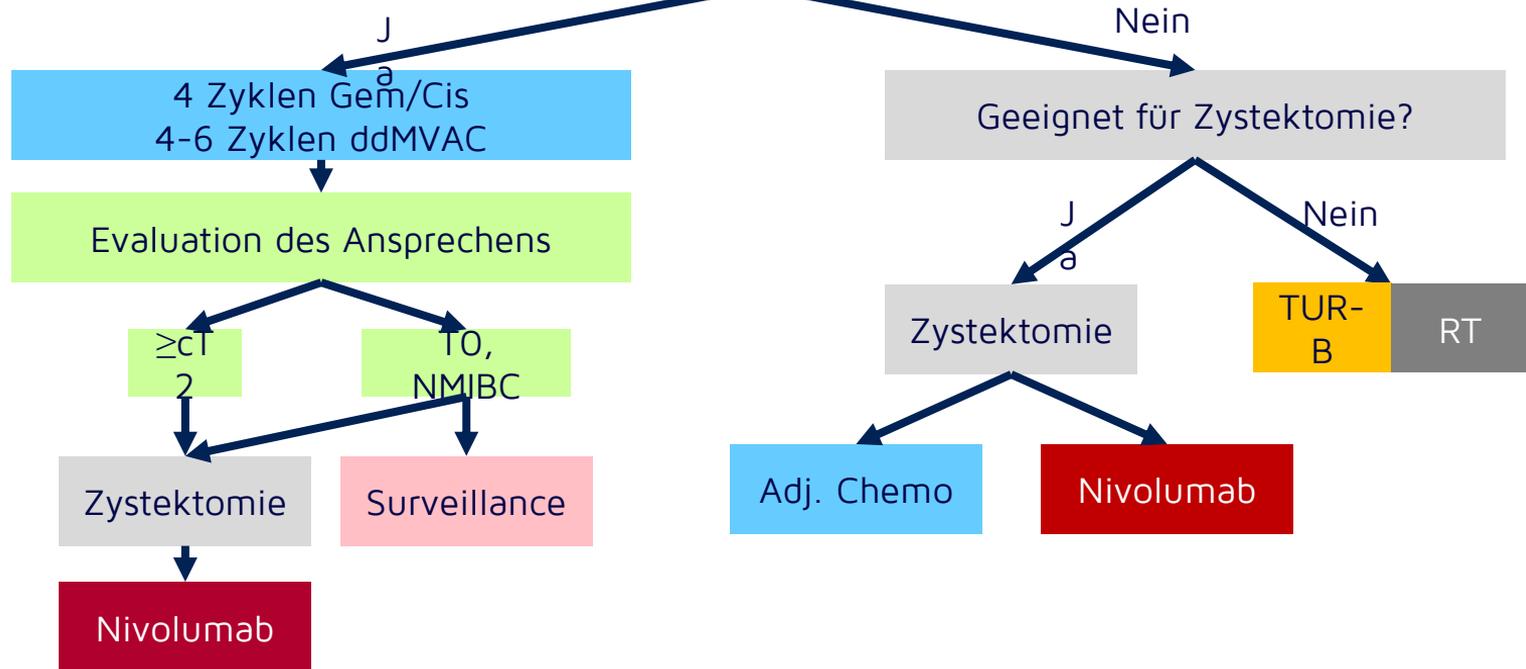
\*PD-L1 Testung  
notwendig!



MIBC cT2-cT4, cN0-2, cM0

TUR-B +/- Re-TUR

Geeignet für Cisplatin-basierte NAC?



MIBC cT2-cT4, cN0-2,  
cM0

TUR-B +/- Re-TUR



Geeignet für Cisplatin-basierte  
NAC?

J

Nein

4 Zyklen Gem/Cis  
4-6 Zyklen ddMVAC



# MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III OF DOSE DENSE MVAC OR GC AS PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

## Overall Survival at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial

*Ch Pfister, G Gravis, A Flechon, C Chevreau, H Mahammedi, B Laguerre, A Guillot,*

*F Joly, Y Allory, V Harter and S Culine for the Vesper trial investigators*



# Trial design (1)

## Chemotherapy

- **4 cycles of GC** Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> d1 and d8  
Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d1

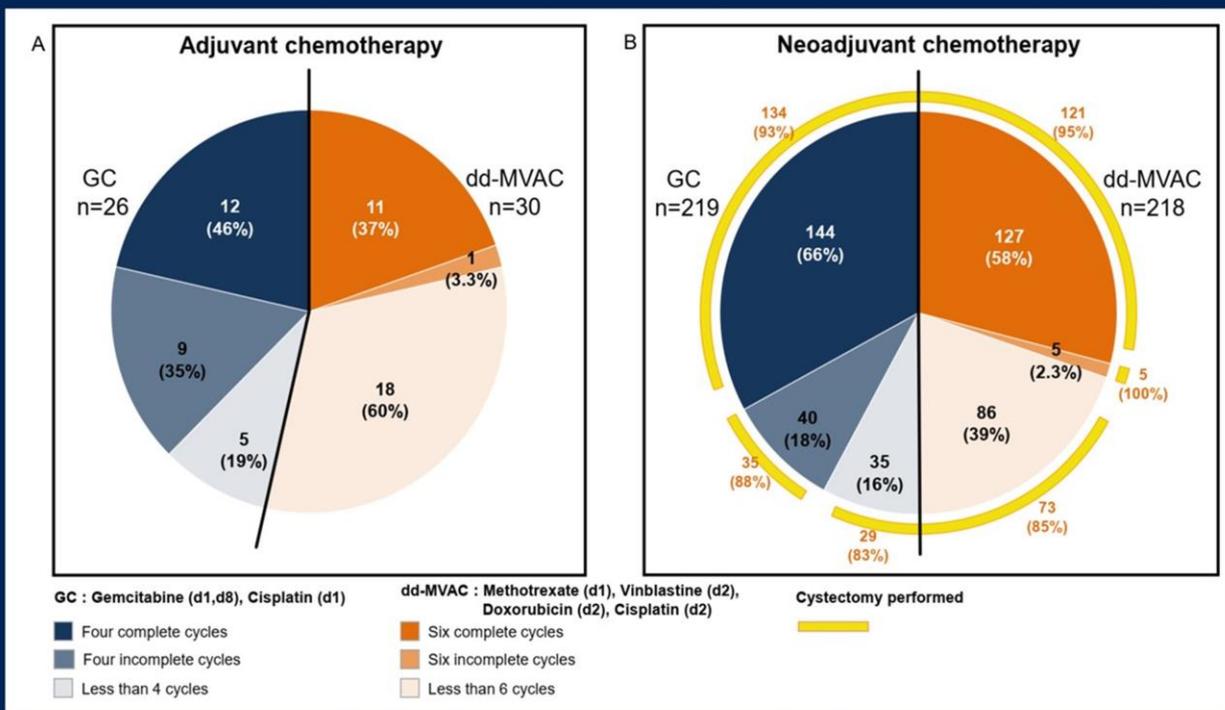
every 3 weeks

- **6 cycles of ddMVAC** Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> d1  
Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup> d2  
Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> d2  
Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d2

**+ G-CSF support from d3 to d9**

every 2 weeks

# Toxicity of dose dense MVAC



## Neoadjuvant group

60% of patients received 6 cycles of dd-MVAC

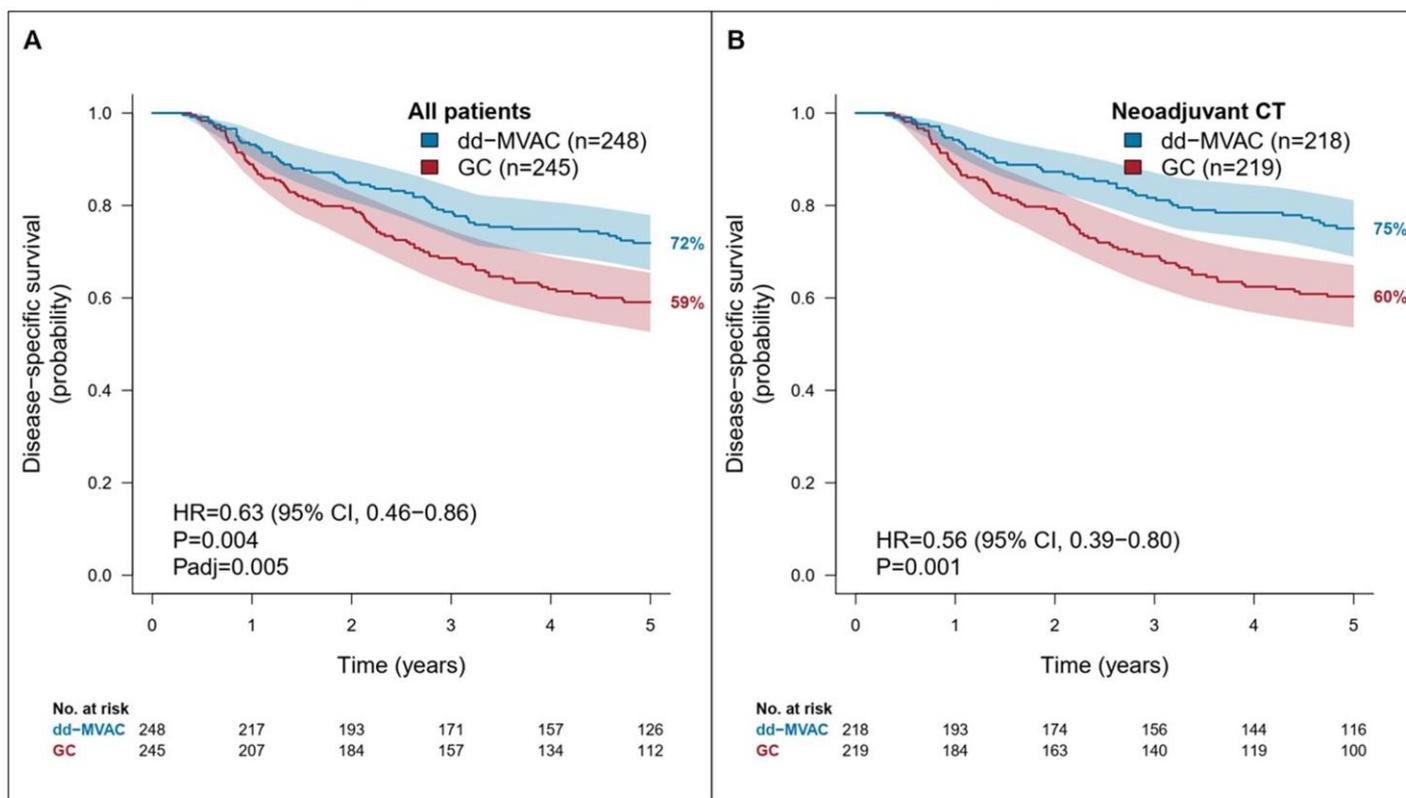
Radical cystectomy performed as planned > 90% of cases

More asthenia, anemia and GI effects with dd-MVAC ... but really feasible in practice ...

*Pfister et al. Eur Urol 2021*

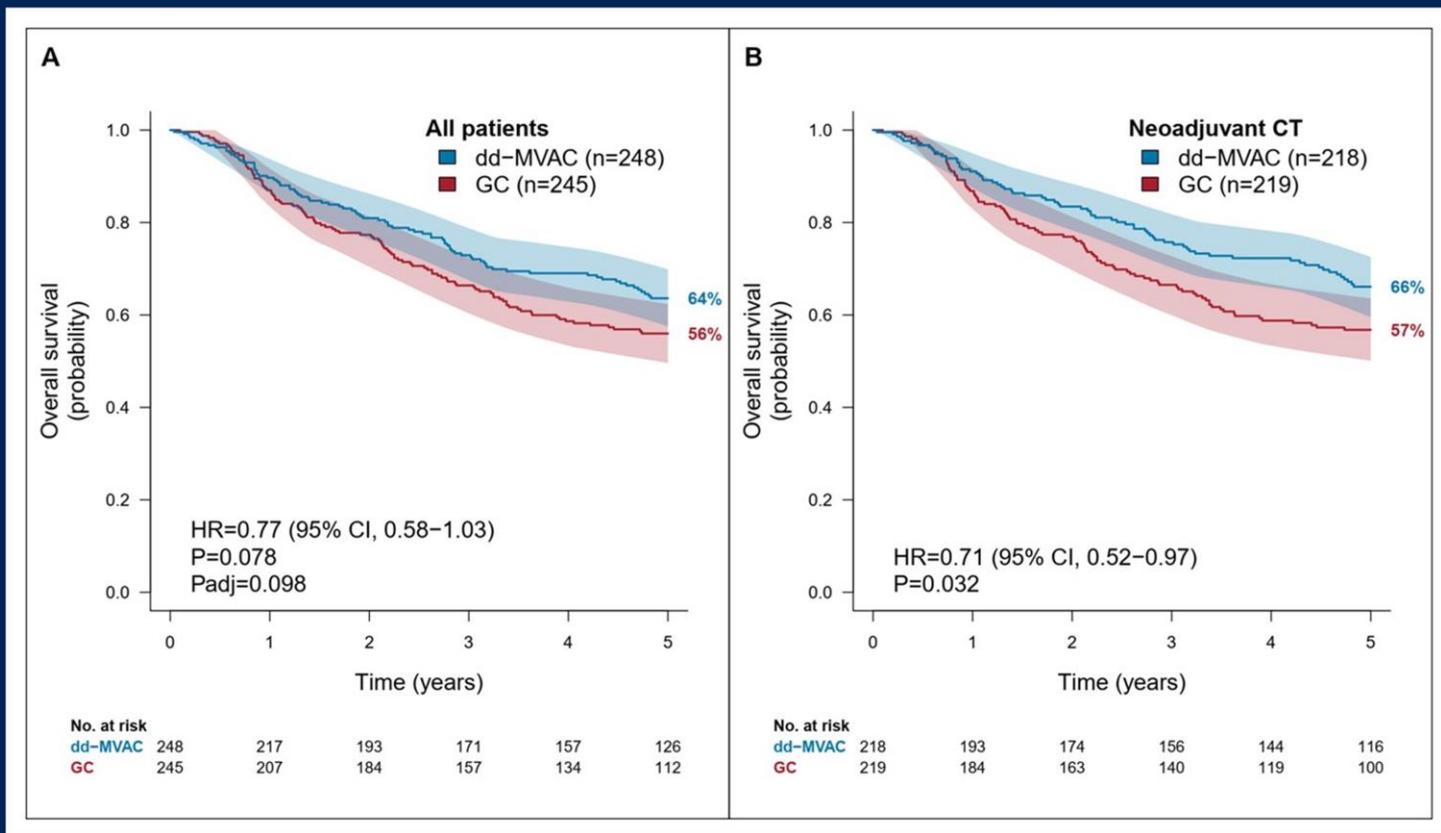
# Results (2)

## Disease-specific Survival



# Results (1)

## Overall Survival at 5 years



# Results (3)

## Causes of Death

	GC	dd-MVAC
Bladder cancer progression	94	63
Toxic death	1	3
Cardiovascular event	3	5
Second cancer	2	2
Intercurrent disease	2	7
Unknown cause of death without relapse	1	5
Other undocumented death	1	1

# Results (4)

## OS multivariate analysis

- **Covariates** Creatinine clearance at baseline, tumor stage at randomization, lymph node involvement and patient status
- **A significant interaction** “treatment arm/chemotherapy timing”

**dd-MVAC/GC hazard ratio** has to be calculated separately according to neoadjuvant or adjuvant chemotherapy :

for neoadjuvant CT

**HR=0.70** (95% CI 0.51-0.96, **p=0.028**)

for adjuvant CT

HR=1.90 (95% CI 0.86-4.22, p=0.11)

# Conclusions/Take-Home Messages

- Vesper trial is a milestone in the history of CT for MIBC
- Dose dense MVAC provided a better OS at 5 years and also significantly improved DSS over GC in perioperative setting
- Final analysis confirm the **indisputable superiority of dd-MVAC over GC as neoadjuvant chemotherapy +++**
- Vesper final analysis is practice-changing and should impact future clinical cancer research

# AURA : a multi-centric non comparative randomized phase II trial investigating neoadjuvant avelumab alone or in combination with chemotherapy



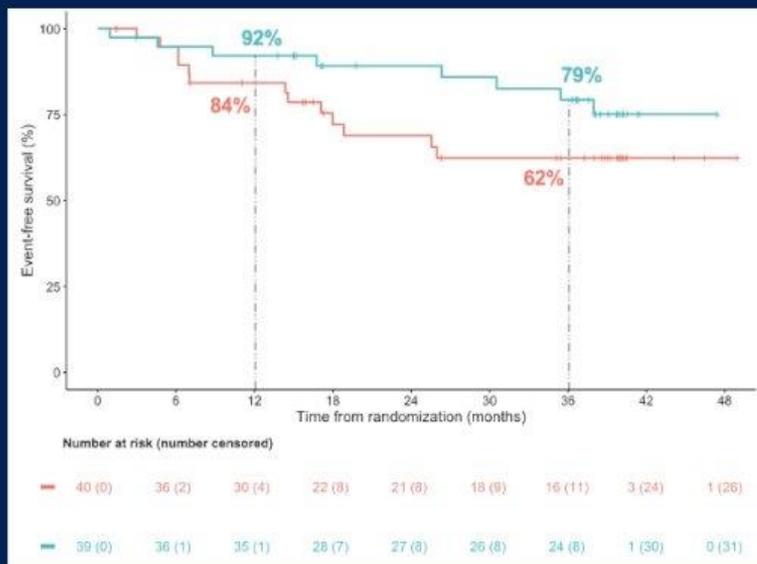
## Primary Endpoint:

- Proportion of patients achieving a pathological complete response (pCR) ypT0/TisN0



# Survival in the cisplatin-eligible cohort

## Event-free survival



ddMVAC-A

GC-A

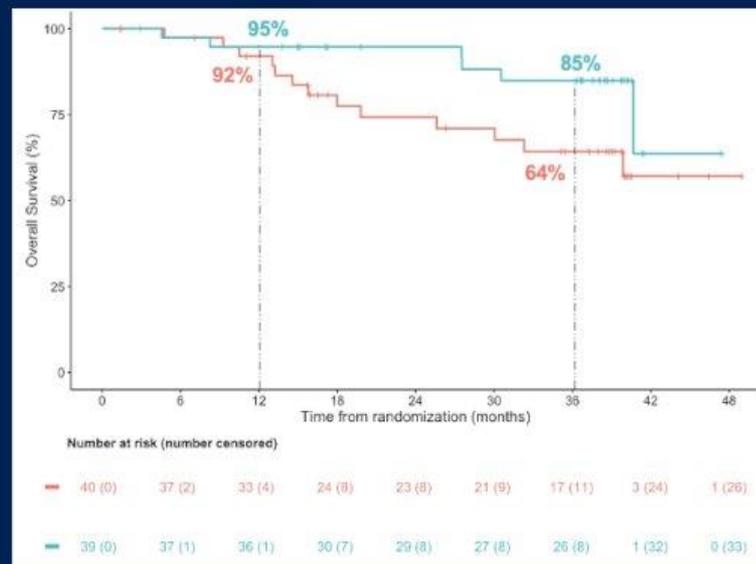
12-month EFS

92% ddMVAC-A  
84% GC-A

Preliminary 36-month EFS

79% ddMVAC-A  
62% GC-A

## Overall survival



12-month OS

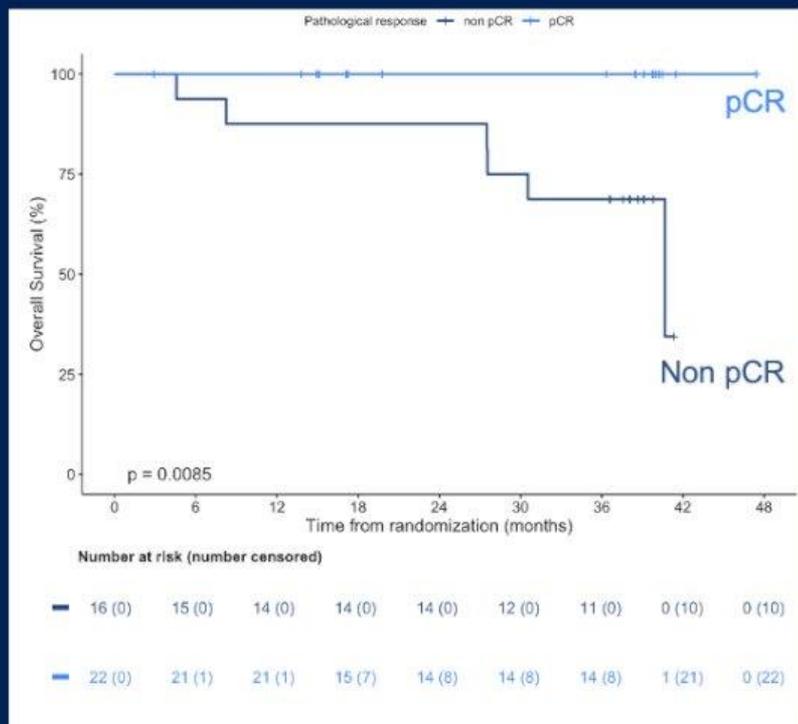
95% ddMVAC-A  
92% GC-A

Preliminary 36-month OS

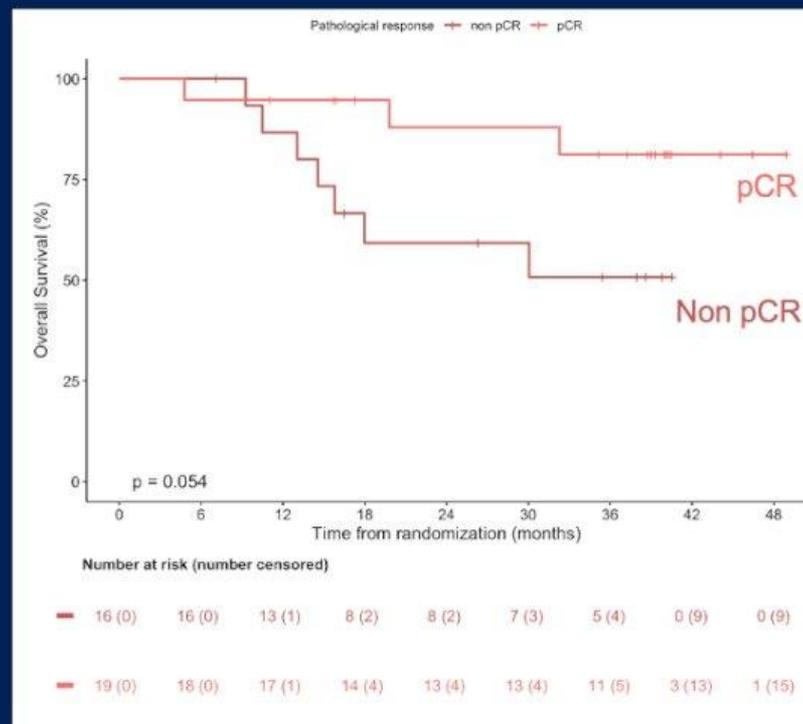
85% ddMVAC-A  
64% GC-A

# Overall survival in the cisplatin-eligible cohort according to pCR

## ddMVAC-A arm



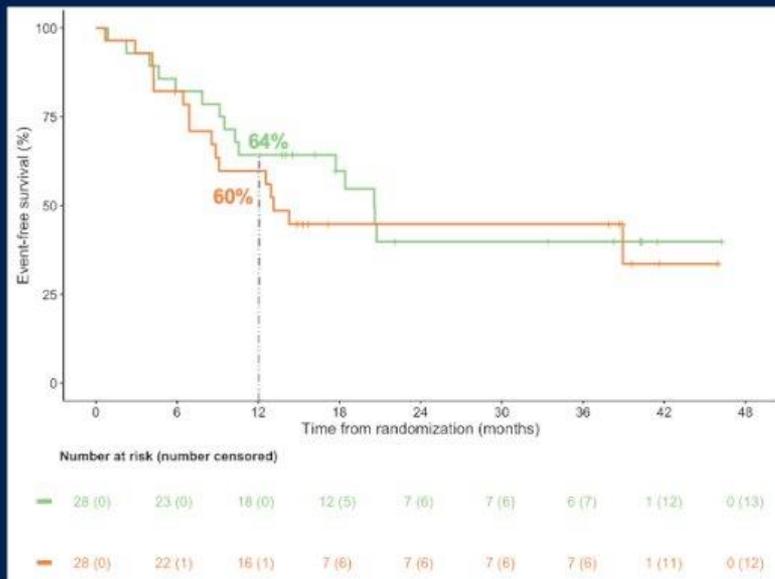
## GC-A arm



**Achieving a pCR is associated with longer overall survival**

# Survival in the cisplatin-ineligible cohort

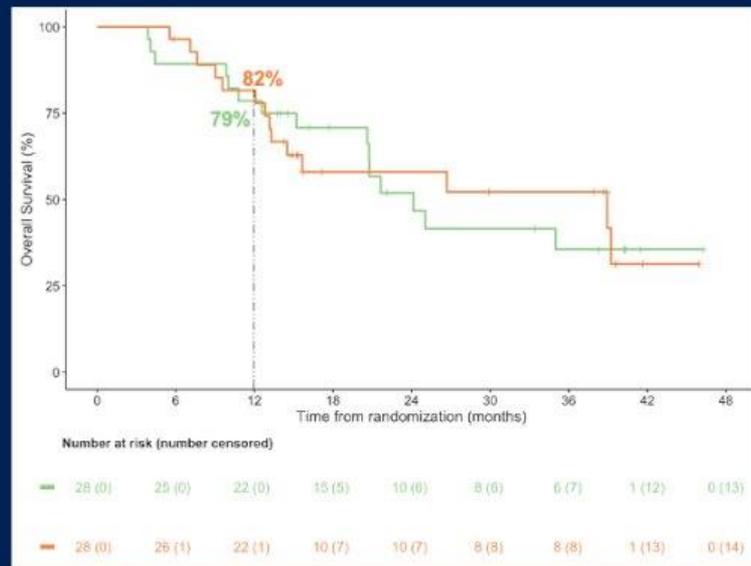
## Event-free survival



12-month EFS

64% A  
60% PG-A

## Overall survival

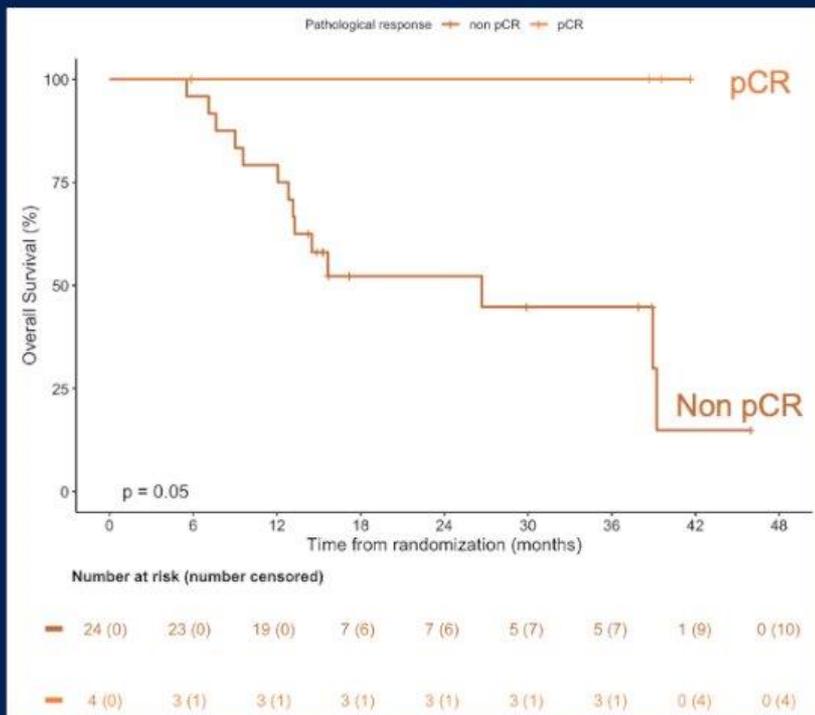


12-month OS

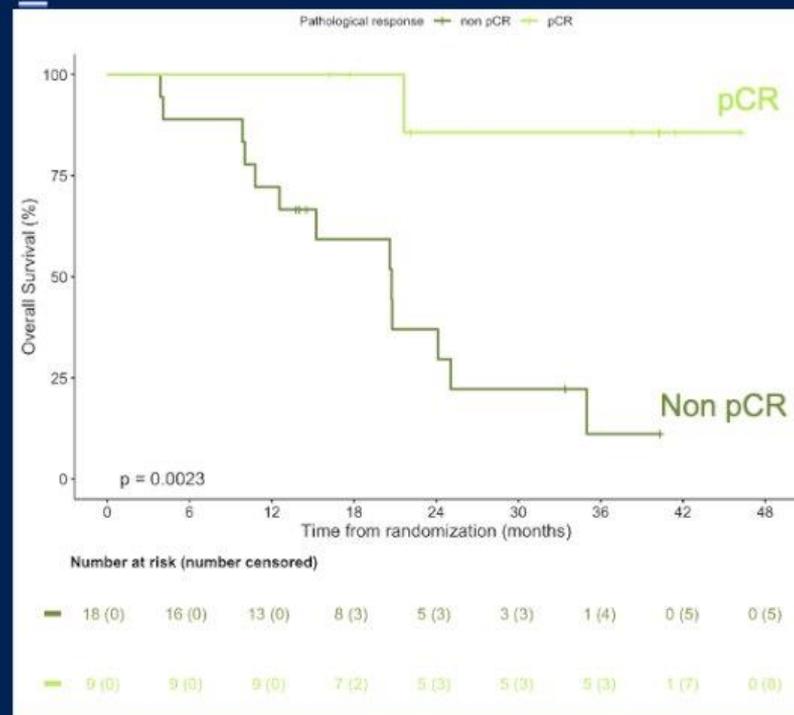
79% A  
82% PG-A

# Overall survival in the cisplatin-ineligible cohort according to pCR

## PG-A arm



## A arm



Achieving a pCR is associated with longer overall survival

# NIAGARA

NCT03732677

## **Perioperative Studie:**

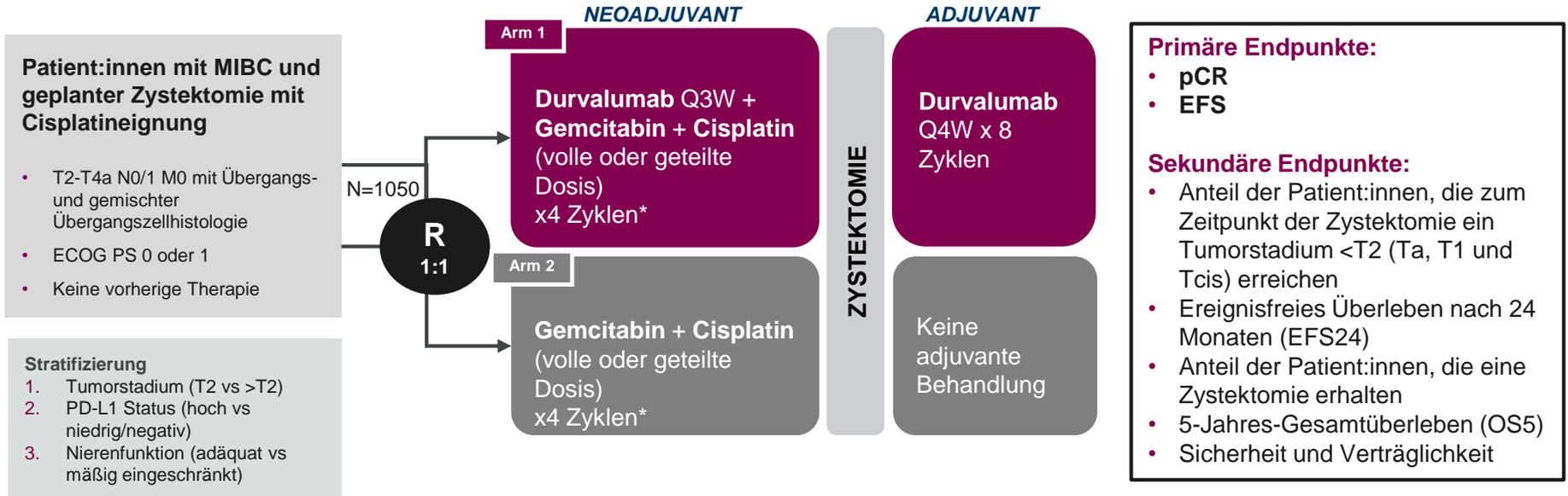
Durvalumab + Gemcitabin/Cisplatin (neoadjuvante  
Behandlung) und Durvalumab (adjuvante  
Behandlung) bei Patient:innen mit MIBC



# NIAGARA

## Studiendesign

### Randomisierte, offene, multizentrische, globale Phase III-Studie



\*Patient:innen mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion erhalten G+C in geteilten Dosierungen. Max. 20% der Patient:innen.

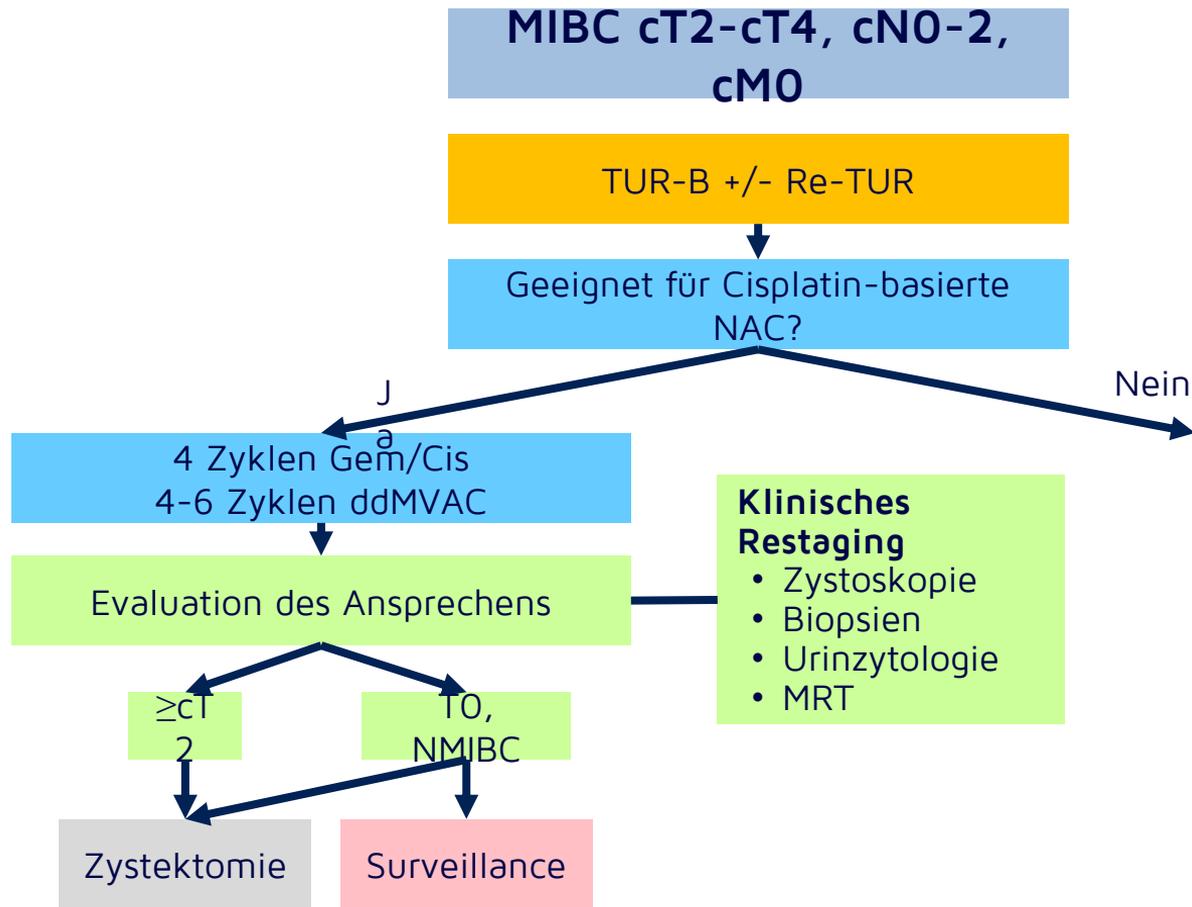


*Imfinzi demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement in event-free survival and overall survival for muscle-invasive bladder cancer in NIAGARA Phase III trial*

PUBLISHED

25 June 2024





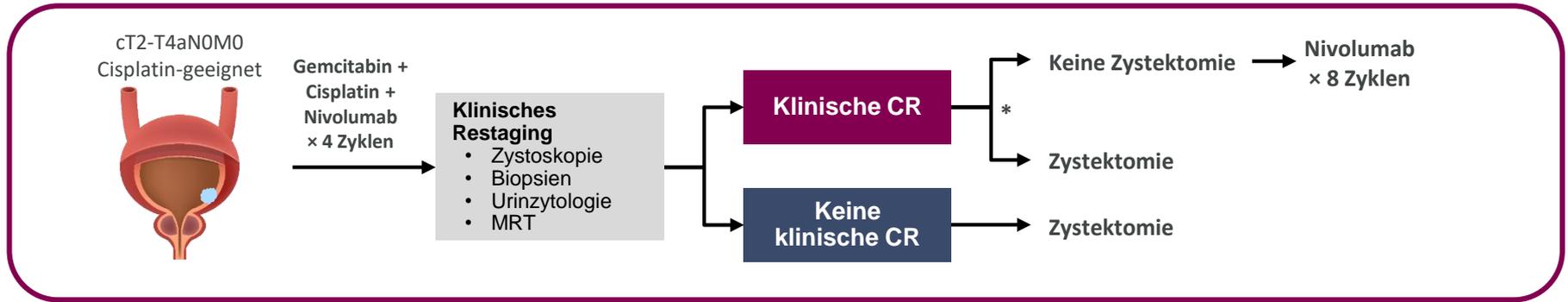
# HCRN GU 16-257 (NCT03558087)

Analyse der co-primären Endpunkt der HCRN GU 16-257-Studie: Phase II-Studie mit Gemcitabin, Cisplatin und Nivolumab mit selektiver Harnblasenerhaltung bei Patient:innen mit muskelinvasivem Blasenkarzinom



# HRN GU 16-257

## Studiendesign



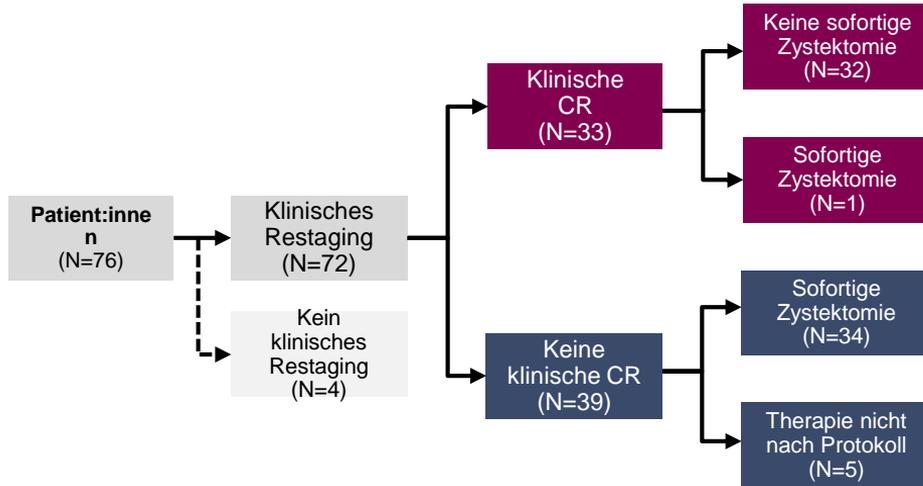
### Co-primäre Endpunkte

- Klinische CR-Rate
- Prädiktive Aussagekraft der klinischen CR hinsichtlich des Behandlungsnutzens:
  - 2 Jahre metastasenfrei, wenn keine Zystektomie
  - Pathologische CR bei sofortiger Zystektomie

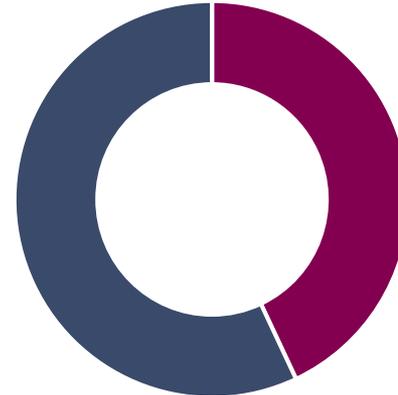
\*Nach Wahl der Patient:innen.

# HRN GU 16-257

## Patient:innendisposition und klinische CR-Rate (n=76)



Klinische CR-Rate = 43% (95% KI: 32%; 55%)

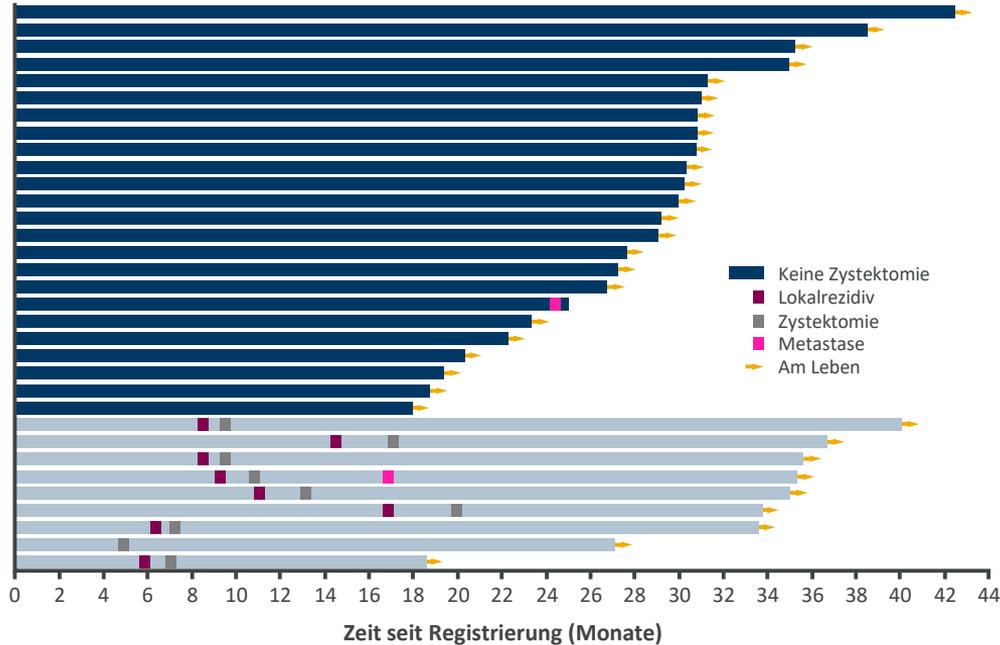


Keine klinische CR Klinische CR

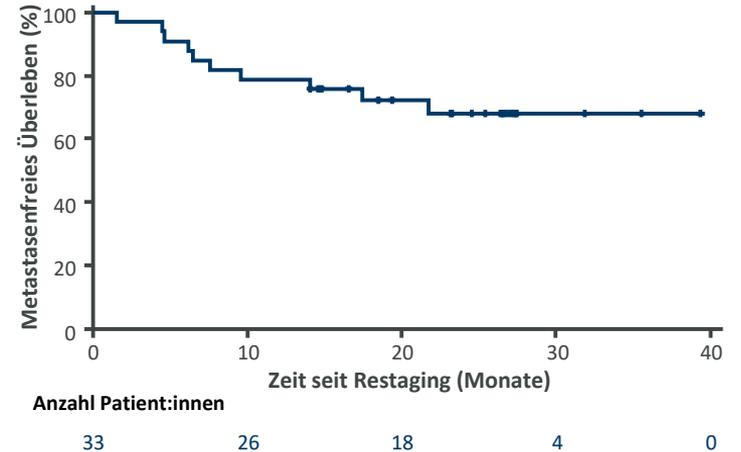
# HRN GU 16-257

## Patient:innen mit klinischer CR (N=33)

Klinische Ergebnisse bei Patient:innen mit klinischer CR



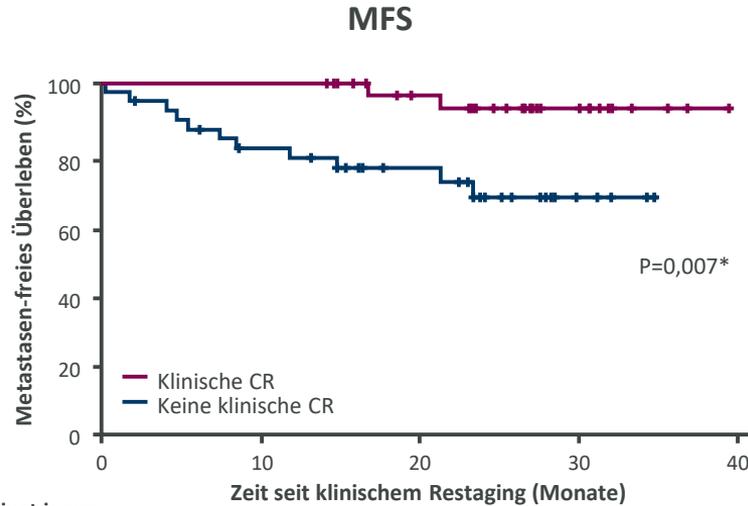
MFS mit intakter Blase bei Patient:innen mit klinischer CR



Medianes Follow-Up bei Patient:innen, die klinisch eine CR erreichen, beträgt 30 Mo. (zwischen 18 – 42 Monate)

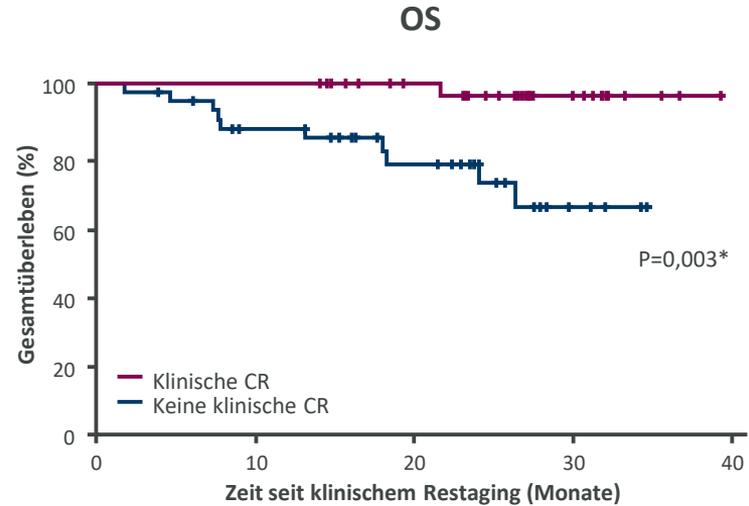
# HRN GU 16-257

## Überlebensvorteil bei klinischer CR (Landmark-Analyse)



Anzahl Patient:innen

Klinische CR	33	33	25	10	0
Kein klinische CR	38	28	19	4	0



Klinische CR	33	33	26	11	0
Kein klinische CR	39	30	20	4	0

Die klinische CR sagte einen Behandlungsvorteil mit einem positiven prädiktiven Wert von 0,96 (95% KI: 0,89; 1,00) voraus

\*Log-Rank-Test.

MIBC cT2-cT4, cN0-2,  
cM0

TUR-B +/- Re-TUR

Geeignet für Cisplatin-basierte  
NAC?

Nein

J  
a  
4 Zyklen Gem/Cis  
4-6 Zyklen ddMVAC

Evaluation des Ansprechens

$\geq$ ct  
2

TO,  
NMIBC

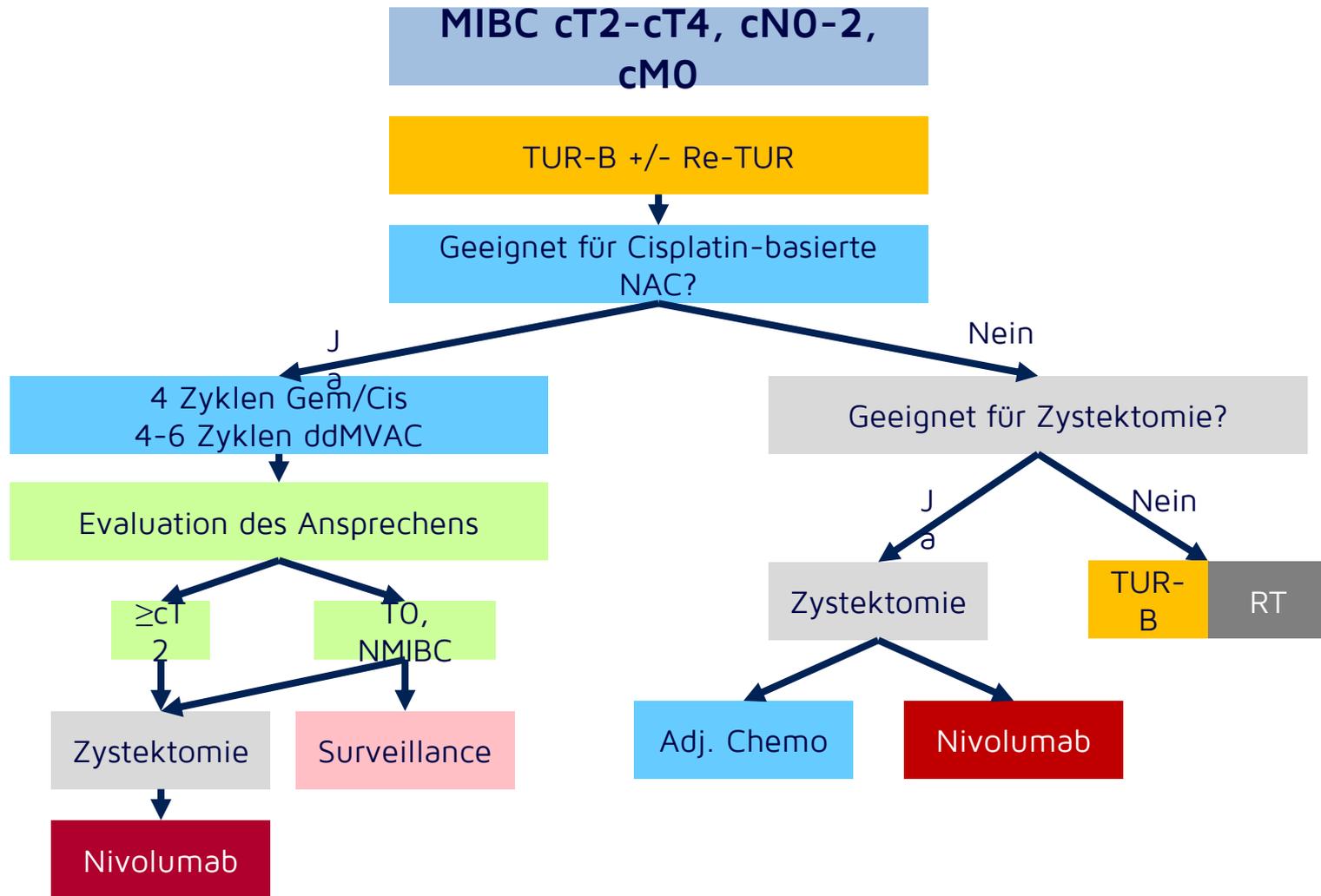
Zystektomie

Surveillance

Nivolumab

PD-L1  
positiv





# Harnblasenkarzinom/Urothelkarzinom

## Muskelinvasives BCa

Neoadjuvante/adjuvante  
Chemotherapie mit

**Gemcitabine/Cisplatin od.  
Carbo**

**ddMVAC**

**Nivolumab adjuvant \***

\*PD-L1 Testung  
notwendig!

## First-Line mUC

**Enfortumab vedotin/  
Pembrolizumab**

**Gemcitabine/Cisplatin  
+ Nivolumab**

**Gemcitabine/  
Cisplatin od. Carbo  
+ Avelumab-Erhaltung**

Cis-ungeeignet:

- **Pembrolizumab\***
- **Atezolizumab\***

## Second-Line mUC

**Enfortumab vedotin**

**Vinflunin**

**Atezolizumab**

**Nivolumab**

**Pembrolizumab**

**Best supportive Care**

\*PD-L1 Testung  
notwendig!

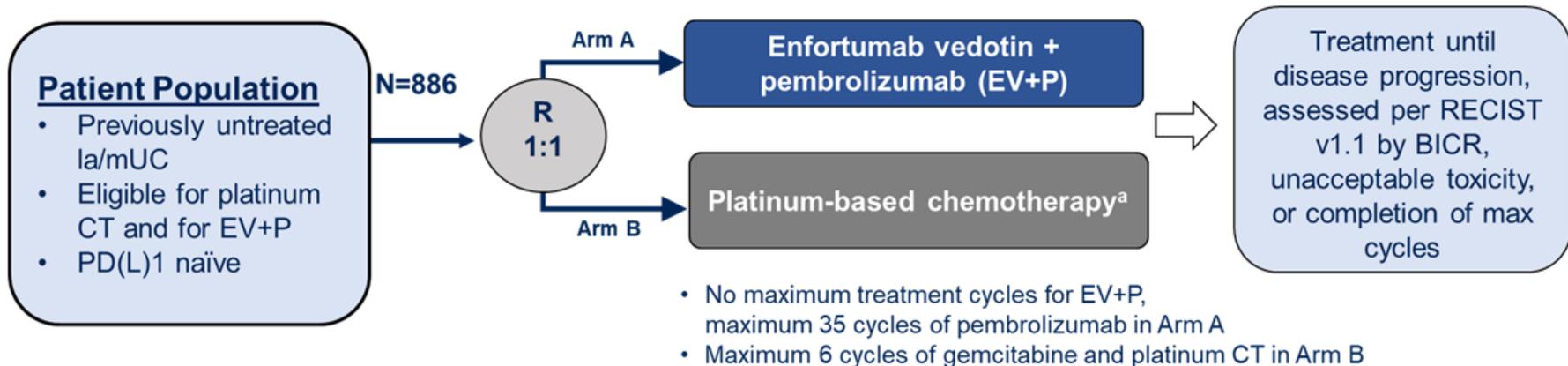


# Patient-reported Outcomes (PROs) From a Randomized, Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (EV+P) Versus Chemotherapy in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (la/mUC)

---

Shilpa Gupta, Yohann Loriot, Michiel Van der Heijden, Jens Bedke, Begoña P. Valderrama, Eiji Kikuchi, Aude Fléchon, Daniel P. Petrylak, Maria De Santis, Matthew Galsky, Jae Lyun Lee, Umang Swami, Srikala S. Sridhar, Ugo De Giorgi, Phoebe Wright, Yi-Tsung Lu, Xuesong Guan, Ryan Dillon, Blanca Homet Moreno, Thomas Powles

# EV-302 Study Design



## Efficacy and Safety Endpoints:

- Dual primary endpoints (PFS by BICR and OS)
- Prespecified secondary endpoints: ORR by BICR, PFS and ORR per investigator, DOR, DCR, Safety

## PRO Endpoints:

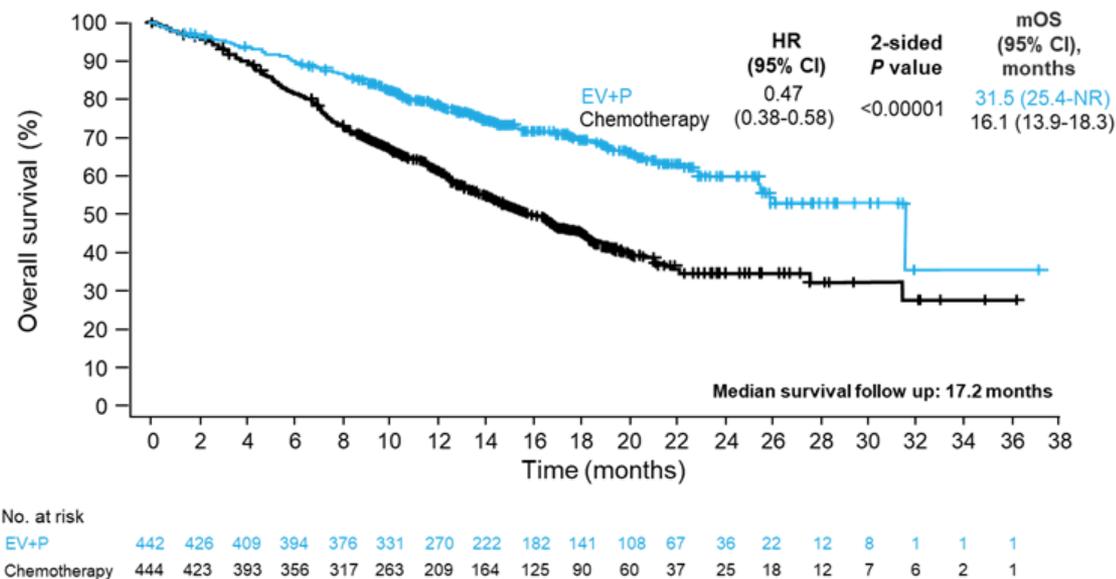
- Key secondary endpoints: Time to pain progression (TTPP), Change from baseline in BPI-SF worst pain at week 26
- Other pre-specified secondary endpoints: PROs (descriptive with no adjustment for multiplicity)

<sup>a</sup>Maintenance therapy could be used following completion and/or discontinuation of platinum chemotherapy.

BICR, Blinded Independent Central Review; BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; CT, chemotherapy; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; la/mUC, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PRO, patient-reported outcome; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

# EV-302 Primary Endpoints PFS and OS

- EV+P nearly doubled both PFS and OS versus CT.<sup>1</sup>
- Median (95% CI) PFS was 12.5 (10.4, 16.6) months in the EV+P arm and 6.3 (6.2, 6.5) months in the CT arm.
  - HR (95% CI): 0.45 (0.38, 0.54); 2-sided P-value <0.001.



1. PADCEV® Highlights of prescribing information. [https://astellas.us/docs/PADCEV\\_label.pdf](https://astellas.us/docs/PADCEV_label.pdf)

CT, chemotherapy; EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; HR, hazard ratio; mOS, median overall survival; OS, overall survival; PFS, median progression-free survival; NR, not reached.



## Stellungnahmen 2024

Gemeinsame Stellungnahme der AUO, AKO, DGU, AIO-GU und DGHO zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom



STELLUNGNAHME ALS PDF HERUNTERLADEN

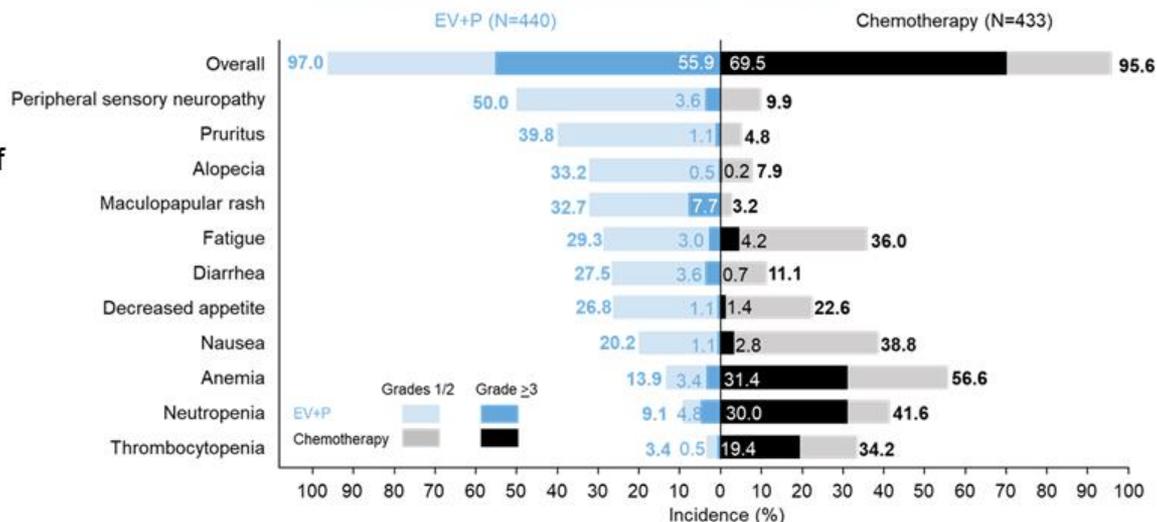
**C. Ohlmann (AUO, AKO), P. Hammerer (AUO, DGU) P. Ivanyi (AIO-GU), M.O. Grimm (AKO), V. Grünwald (AIO, DGHO), B Wöhrmann (DGHO)**

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).

# EV-302 Overall Safety Summary

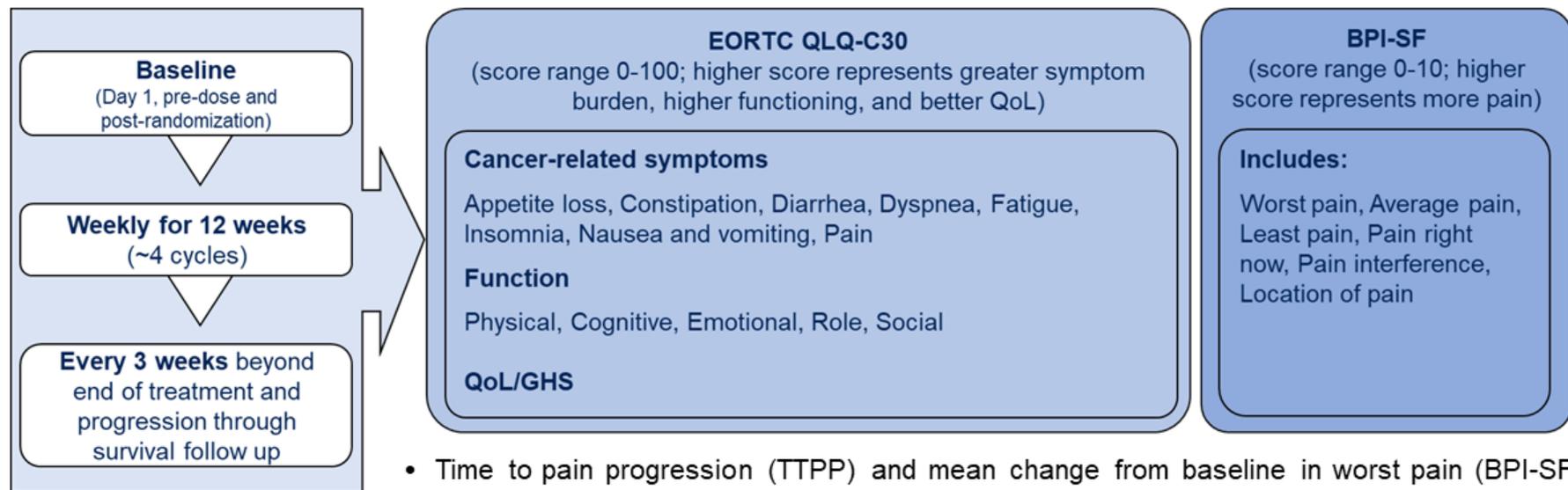
- The safety profile of EV+P was:
  - Generally manageable.
  - Consistent with previous studies.<sup>1,2,3</sup>
  - Distinct from the CT arm reflecting differences in treatment mechanism of action and in duration of treatment.

## Treatment-related adverse events<sup>1</sup>



1. Powles. *N Engl J Med*. 2024; 390: 875-888; 2. Hoimes, *J Clin Oncol*; 41: 22-31; 3. O'Donnell, *J Clin Oncol*; 41: 4107-4117.  
 CT, chemotherapy; EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab.

# EV-302 PRO Collection

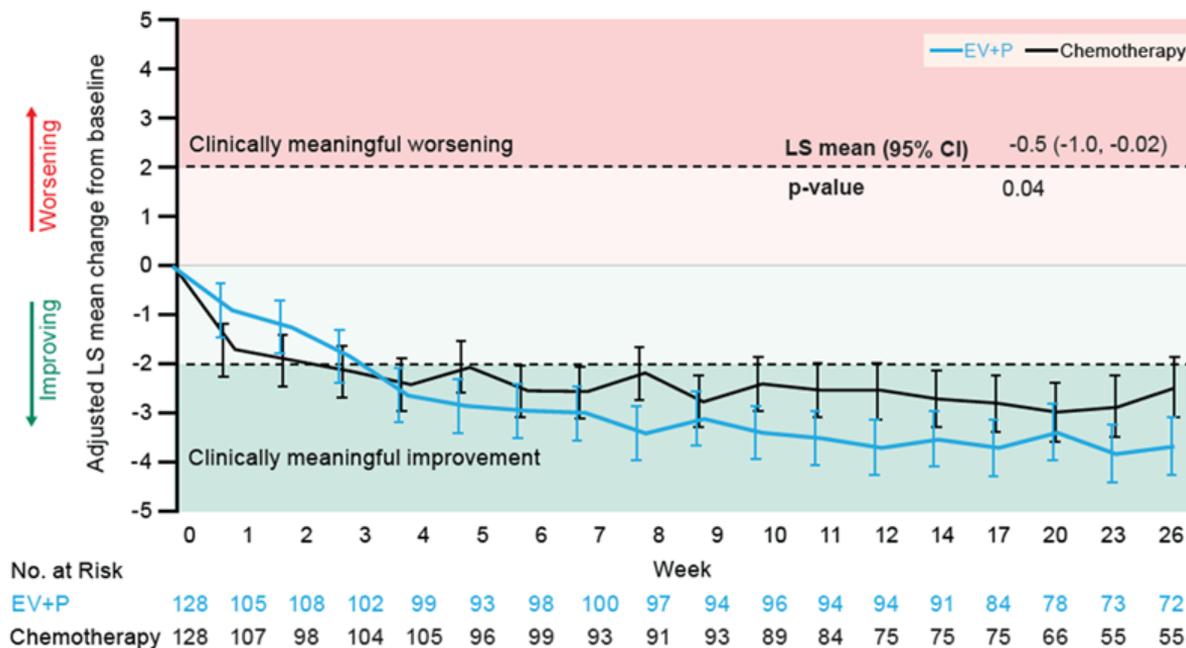


- Time to pain progression (TTPP) and mean change from baseline in worst pain (BPI-SF Question 3) at week 26 were pre-specified endpoints included in the hierarchical statistical testing plan.
- Pre-specified descriptive analyses included change from baseline and time to confirmed deterioration (TTCD).
- Patients with moderate/severe pain at baseline were a prespecified subgroup of interest.

# Change in Worst Pain (BPI-SF) in Patients with Moderate/Severe Pain at Baseline

"Please rate your pain from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as you can imagine) that best describes your pain at its worst in the last 24 hours."

- Approximately one-third of patients had moderate to severe pain at baseline.
- Patients in both EV+P and CT treatment arms had clinically meaningful improvements in worst pain.
  - A 2-point change was considered clinically meaningful.<sup>1</sup>
- Greater improvements in pain were observed in the EV+P arm.



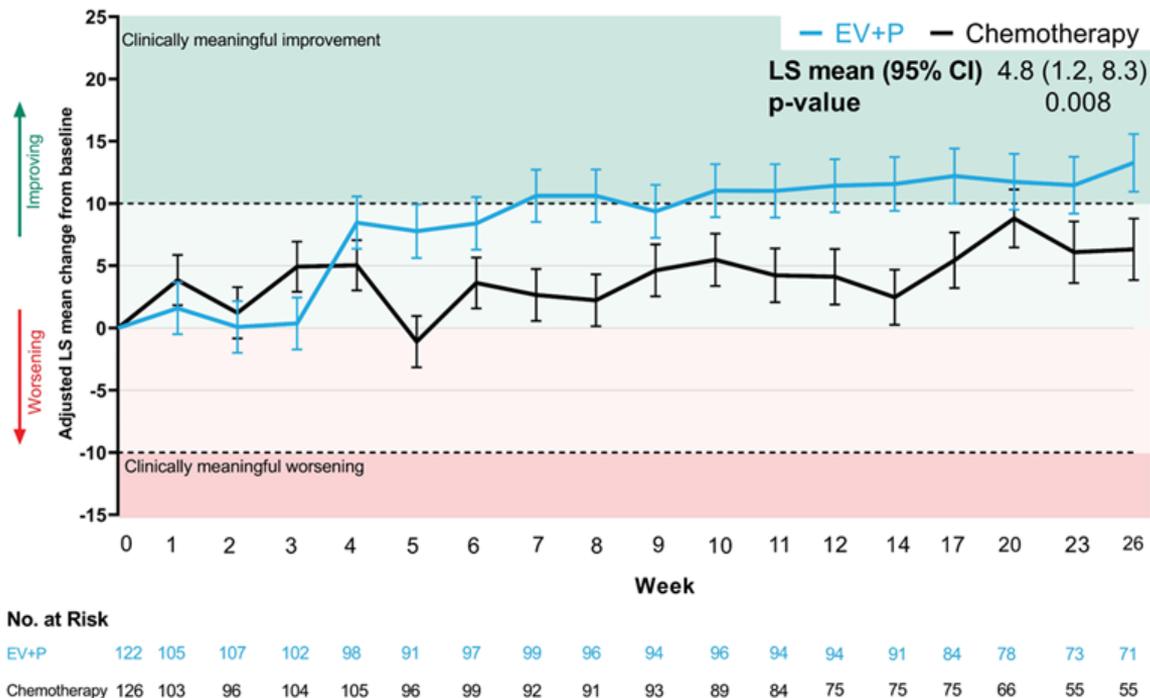
1. Dworkin. *J Pain*. 2008; 9: 105-121.

BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; CT, chemotherapy; EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; LS, least-squares; PRO, patient reported outcome.

# Change in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL Score in the Sub-Group of Patients with Moderate/Severe Pain at Baseline

“How would you rate your overall health during the past week?”  
 “How would you rate your overall quality of life during the past week?”

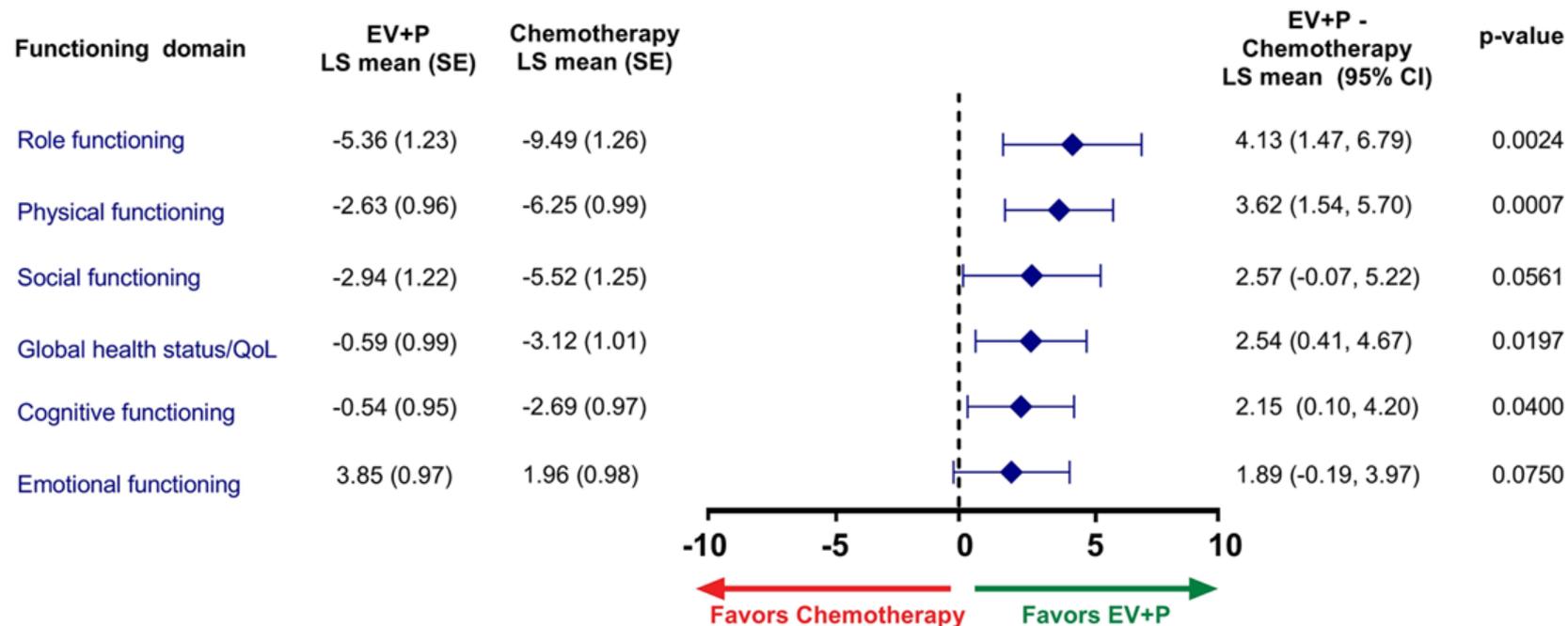
- Patients in the EV+P arm with moderate to severe pain at baseline showed a clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.
  - A 10-point change was considered clinically meaningful.<sup>1</sup>



1. Cocks. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1713-1721.

EV+P, enfortumab vedotin plus pembrolizumab; GHS, global health status; LS, least squares; QoL, quality of life.

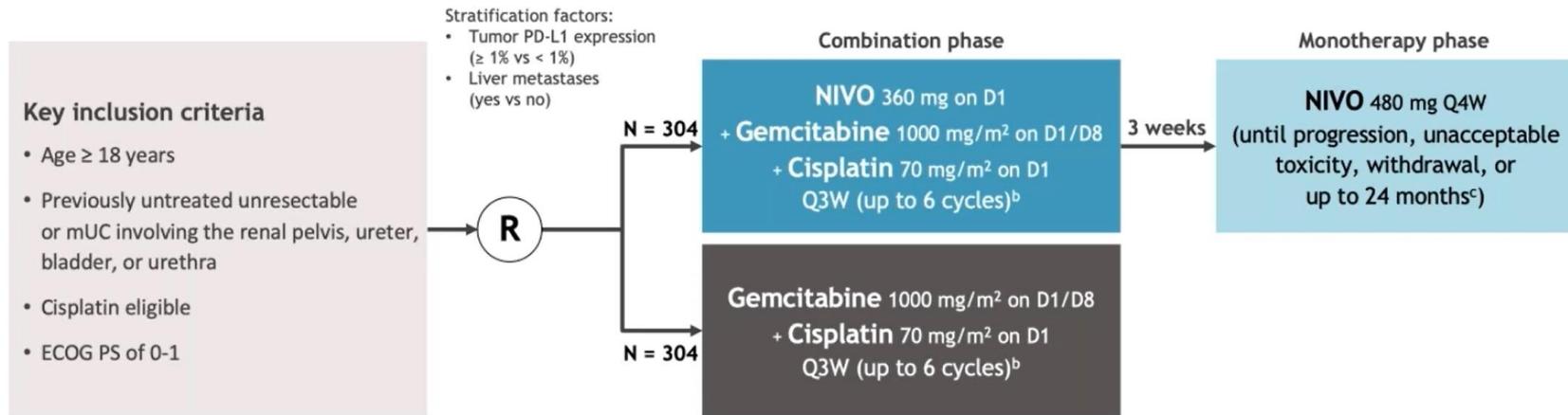
# Change in EORTC QLQ-C30 Functioning Domains



- Patients in the EV+P arm demonstrated improved functioning across all functioning domains compared to patients in the CT arm based on change from baseline during the first 26 weeks.

# CheckMate901 - Study Design

- NIVO + gemcitabine-cisplatin vs gemcitabine-cisplatin in cisplatin-eligible patients<sup>a</sup>



Median (range) study follow-up, 33.6 (7.4-62.4) months

Primary endpoints: OS, PFS per BICR

Key secondary endpoints: OS and PFS by PD-L1 ≥ 1%,<sup>d</sup> HRQoL

Key exploratory endpoints: ORR per BICR, safety

<sup>a</sup>Further CheckMate 901 trial design details are available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036098>. <sup>b</sup>Patients who discontinued cisplatin could be switched to gemcitabine-carboplatin for the remainder of the platinum doublet cycles (up to 6 in total). <sup>c</sup>A maximum of 24 months from first dose of NIVO administered as part of the NIVO + gemcitabine-cisplatin combination. <sup>d</sup>PD-L1 status was defined by the percentage of positive tumor cell membrane staining in a minimum of 100 tumor cells that could be evaluated with the use of the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx immunohistochemical assay (Dako, Santa Clara, CA, USA).

BICR, blinded independent central review; D, day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRQoL, health-related quality of life; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; QxW, every x weeks; R, randomization.

## Subsequent therapy<sup>a</sup>

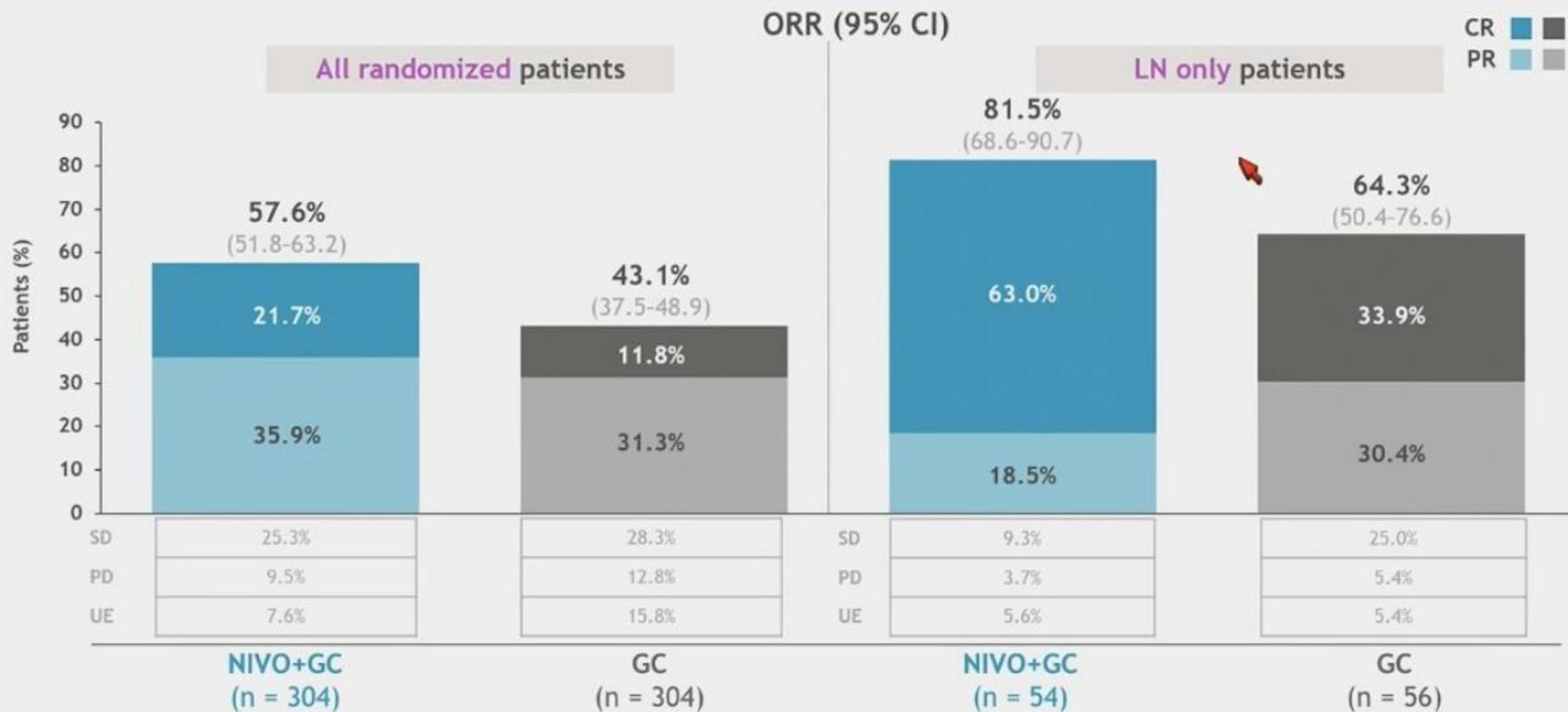
### Subsequent immunotherapy received before PD<sup>b</sup>

Category, n (%)	NIVO+GC (N = 304)	GC (N = 304)
Any ICI	8 (3)	60 (20)
Anti-PD-1	6 (2)	24 (8)
Pembrolizumab	4 (1)	17 (6)
Anti-PD-L1	2 (1)	36 (12)
Avelumab	2 (1)	27 (9)
Atezolizumab	0	6 (2)

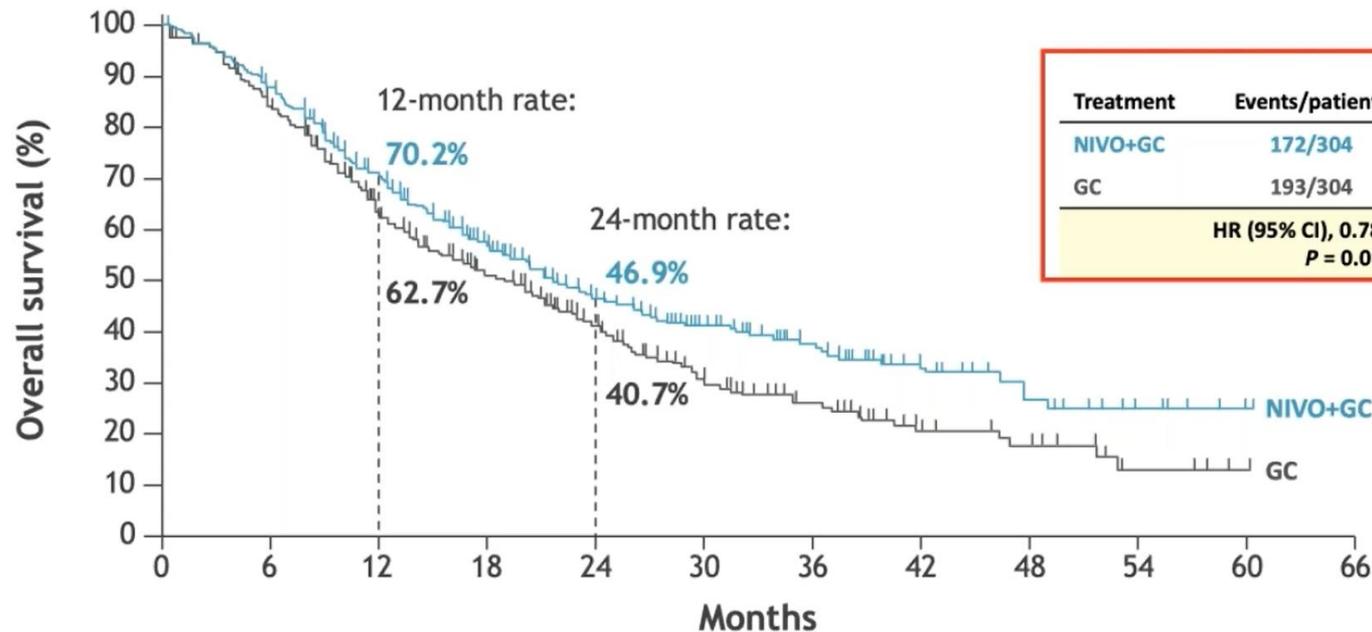
### Subsequent immunotherapy received at any time<sup>b</sup>

Category, n (%)	NIVO+GC (N = 304)	GC (N = 304)
Any ICI <sup>c</sup>	25 (8)	123 (40)
Anti-PD-1	22 (7)	72 (24)
Pembrolizumab	14 (5)	54 (18)
NIVO	6 (2)	5 (2)
Toripalimab	0	6 (2)
Anti-PD-L1	3 (1)	52 (17)
Avelumab	3 (1)	32 (11)
Atezolizumab	0	13 (4)
Durvalumab	0	7 (2)

# Response per BICR



# CheckMate901 - OS (primary endpoint)



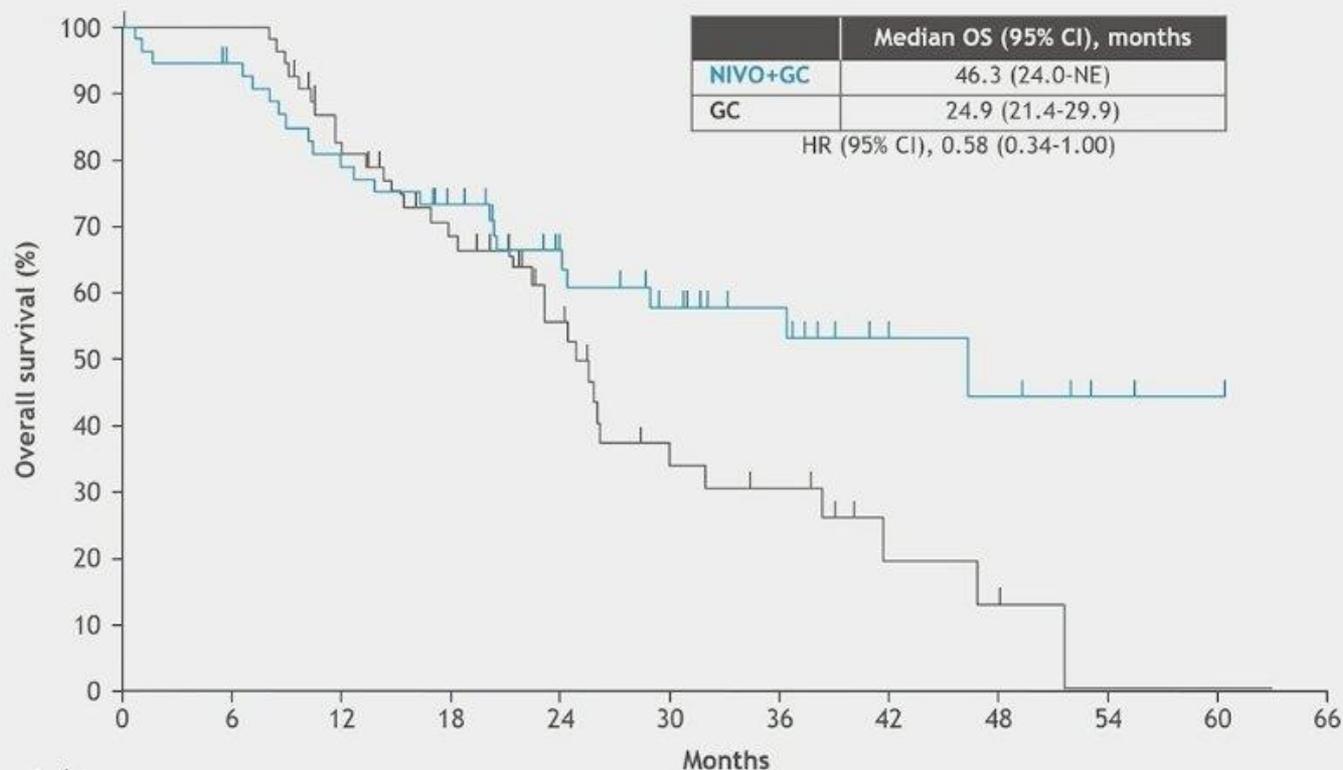
Treatment	Events/patients	Median OS (95% CI), months
NIVO+GC	172/304	21.7 (18.6-26.4)
GC	193/304	18.9 (14.7-22.4)
<b>HR (95% CI), 0.78 (0.63-0.96)</b>		<b>P = 0.0171</b>

No. at risk

NIVO+GC	304	264	196	142	97	69	48	25	15	7	2	0
GC	304	242	166	122	82	49	33	17	13	4	1	0

Median (range) study follow-up was 33.6 (7.4-62.4) months. OS was estimated in all randomized patients and defined as time from randomization to death from any cause. For patients without documented death, OS was censored on the last date the patient was known to be alive. For randomized patients with no follow-up, OS was censored at randomization.

# OS: patients with LN only mUC per BICR



No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
NIVO+GC	54	49	41	35	24	18	13	6	5	2	1	0
GC	56	54	41	32	20	10	8	3	2	0	0	0

# THOR (NCT03390504)

Phase III-Studie THOR: Ergebnisse von Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit ausgewählten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Alterationen





# THOR

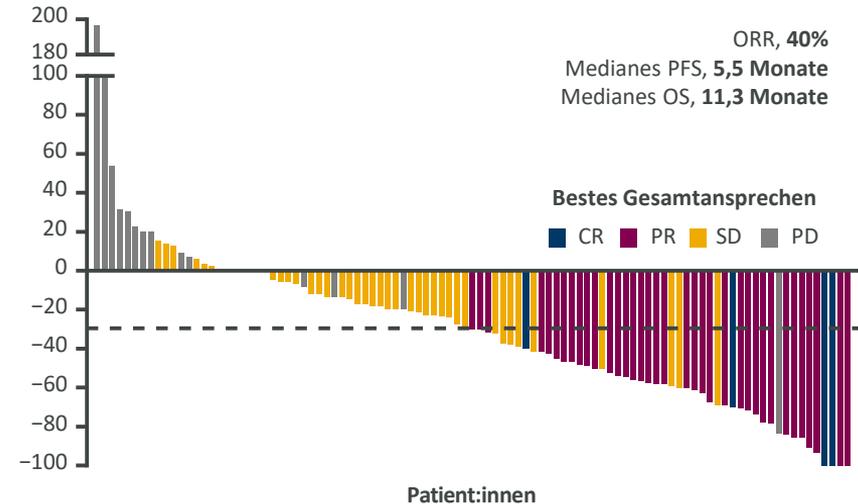
## Hintergrund

- *FGFR*-Alterationen werden bei ~20% der fortgeschrittenen oder metastasierten UC beobachtet und können als onkogene Treiber fungieren<sup>1,2</sup>



- Erdafitinib ist ein oraler selektiver pan-FGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor<sup>3</sup>
  - Erdafitinib wurde in den USA im beschleunigten Verfahren zugelassen und ist in 17 weiteren Ländern zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder mUC bei Erwachsenen mit suszeptiblen *FGFR3/2*-Alterationen zugelassen, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie progredient waren<sup>4-6</sup>
- THOR ist eine confirmatorische, randomisierte Phase III-Studie:
  - In Kohorte 1 wurde untersucht, ob Erdafitinib gegenüber einer Chemotherapie die Überlebenszeit von Patient:innen mit *FGFR*-alteredem mUC verbessert, die während oder nach  $\geq 1$  vorherigen Behandlung mit Anti-PD-(L)1 eine Progression erlebten

In der einarmigen Phase II-Studie BLC2001 zeigte Erdafitinib einen Nutzen bei Patient:innen mit *FGFR*-alteredem fortgeschrittenen Urothelkarzinom<sup>4</sup>



Die Patient:innen erhielten 8 mg/Tag Erdafitinib mit pharmakodynamisch gesteuerter Auftitrierung auf 9 mg/Tag.

FGFR, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor

1. Necchi et al., Eur Urol Focus 2019;5(5):853-856. 2. di Martino et al., Future Oncol 2016;12(19):2243-63. 3. Perera et al., Mol Cancer Ther 2017;16(6):1010-1020. 4. Loriot et al., N Engl J Med 2019;381(4):338-348. 5. BALVERSAZ (Erdafitinib). Fachinformation, Horsham, PA: Janssen Products, LP 2023; 6. Siefker-Radtke et al., Lancet Oncol 2022;23(2):248-258.





# THOR

## Studiendesign und Statistik

### Kohorte 1

#### Haupteinschlusskriterien

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Metastasiertes oder nicht resezierbares UC
- Bestätigte Progression
- Vorherige Therapie mit Anti-PD-(L)1
- 1–2 Systemtherapien
- *FGFR*alt (Mutation/Fusion)\*
- ECOG PS 0-2

N=266\*\*

R  
1:  
1

#### Erdafitinib (N=136)

8 mg OD, mit pharmakodynamisch gesteuerter Auftitrierung auf 9 mg

#### Chemotherapie (N=130)

Docetaxel oder Vinflunin Q3W

#### Stratifizierungsfaktoren:

- Region (Nordamerika vs EU vs Rest der Welt)
- ECOG PS (0/1 vs 2)
- Ausbreitung (Präsenz vs Fehlen von viszeralen Metastasen [Lunge, Leber oder Knochen])

#### Primärer Endpunkt:

- OS

#### Wichtigste sekundäre Endpunkte:

- PFS
- ORR
- Sicherheit

### Statistische Annahmen

- Das Studiendesign ging von einer 53%-igen Verbesserung des medianen OS im Erdafitinib-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm aus (d.h. einem HR von 0,65)
- Mit einer geplanten Rekrutierung von  $\sim 280$  Proband:innen, die bis zum Eintreten von  $\sim 208$  Todesfällen nachbeobachtet wurden, hätte die Studie eine Power von mindestens 85% bei einem Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig). Eine Interimsanalyse war geplant, wenn etwa 65% (136 Todesfälle) der 208 Todesfälle aufgetreten sind
- Die Interimsanalyse wurde geplant, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Futility zu beurteilen, wobei die Schwellwerte für einen Abbruch auf der Grundlage der O'Brien-Fleming-Alpha-Spending-Funktion abgeleitet wurden
  - Zum Data Cut-off dieser Interimsanalyse (15. Januar 2023) waren 155 Todesfälle eingetreten, was einer Datenreife von  $\sim 75\%$  entspricht
- Das Signifikanzniveau für die Beendigung der Studie aufgrund der Wirksamkeit betrug  $P=0,019$ , entsprechend einem HR von 0,69

\*Molekulare Eignung kann entweder durch zentrale oder lokale historische *FGFR*-Testergebnisse (Qiagen-Assay) bestätigt werden. Wenn ein:e Patient:in aufgrund eines historischen Testes eingeschlossen wurde, muss zur retrospektiven Bestätigung des *FGFR*-Status (durch ein Zentrallabor) noch eine Gewebeprobe aus der Zeit des Einschlusses eingereicht werden. Tumore müssen  $\geq 1$  der folgenden Translokationen haben: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3\_V1*, *FGFR3-TACC3\_V3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; oder eine der folgenden *FGFR3*-Genmutationen: R248C, S249C, G370C, Y373C; \*\*Anzahl an Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Interimsanalyse randomisiert waren (Data Cut-Off: 15. Januar 2023).

NCT03390504

*FGFR*, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; *FGFR*alt, Alterationen in *FGFR*





# THOR

## Baseline-Charakteristika

Charakteristikum	Erdafitinib (N=136)	Chemotherapie (N=130)
Medianes Alter, Jahre (Range)	66 (32; 85)	69 (35; 86)
Männer, N (%)	96 (70,6)	94 (72,3)
Ethnische Zugehörigkeit, N (%)		
Weiß	81 (59,6)	63 (48,5)
Asiatisch	37 (27,2)	40 (30,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	1 (0,8)
Mehrere	0	1 (0,8)
Nicht berichtet	18 (13,2)	25 (19,2)
Vorhandensein viszeraler Metastasen, N (%)		
Leber	101 (74,3)	97 (74,6)
Leber	31 (22,8)	38 (29,2)
ECOG PS 0–1, N (%)	124 (91,2)	117 (90)
Primärer Tumor im oberen Trakt, N (%)	41 (30,1)	48 (36,9)
PD-L1 niedrig (CPS <10), N (%)	89 (92,7)*	68 (86,1)*
<i>FGFR</i> alt, N (%)**	N=135	N=129
Mutationen	108 (79,4)	107 (82,3)
Fusionen	25 (18,4)	19 (14,6)
Mutationen und Fusionen	2 (1,5)	3 (2,3)
Vorherige Linien systemischer Therapie <sup>#</sup>		
1 Linie	45 (33,1)	33 (25,4)
2 Linien	90 (66,2)	97 (74,6)

- Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen waren im Allgemeinen zwischen den Studienarmen ausgeglichen

\*Für den PD-L1-Status basieren die Prozentzahlen auf den Patient:innen mit verfügbaren Daten (N=96 für Erdafitinib und N=79 für Chemotherapie); \*\*Alle eingeschlossenen Patient:innen hatten *FGFR3*alt,

2 Patient:innen wurden im Nachhinein als falsch positiv identifiziert; sie waren in der Intent-to-treat-Population eingeschlossen.

#Ein:e Patient:in aus der Erdafitinib-Gruppe hatte 3 vorherige systemische Therapielinien.

*FGFR*alt, Alterationen in *FGFR*.





# THOR

## Vorherige systemische Therapien

Patient:innen mit Vortherapie, N (%)	Erdafitinib (N=136)*	Chemotherapie (N=130)
<b>1 Linie vorheriger systemischer Therapie</b>	<b>45 (33,1)</b>	<b>33 (25,4)</b>
Chemotherapie + Anti-PD-(L)1**	33 (24,3)	15 (11,5)
Anti-PD-(L)1 <sup>#</sup>	11 (8,1)	16 (12,3)
Chemotherapie	1 (0,7)	2 (1,5)
<b>2 Linien vorheriger systemischer Therapie</b>	<b>90 (66,2)</b>	<b>97 (74,6)</b>
Erstlinientherapie		
Chemotherapie	77 (56,6)	76 (58,5)
Chemotherapie + Anti-PD-(L)1	6 (4,4)	10 (7,7)
Andere	7 (5,1)	11 (8,5)
Zweitlinientherapie		
Anti-PD-(L)1	76 (55,9)	76 (58,5)
Chemotherapie	10 (7,4)	14 (10,8)
Andere	4 (2,9)	7 (5,4)

- Alle eingeschlossenen Patient:innen hatten eine Anti-PD-(L)1-Therapie in der Erst- oder Zweitlinie erhalten

\*Ein/e Patient:in aus der Erdafitinib-Gruppe hatte 3 vorherige systemische Therapielinien.

\*\*Schließt Patient:innen ein, die andere Therapien zusätzlich zu Chemotherapie + Anti-PD-(L)1 erhielten.

<sup>#</sup>Schließt Patient:innen ein, die andere Therapien zusätzlich zu Anti-PD-(L)1 erhielten.

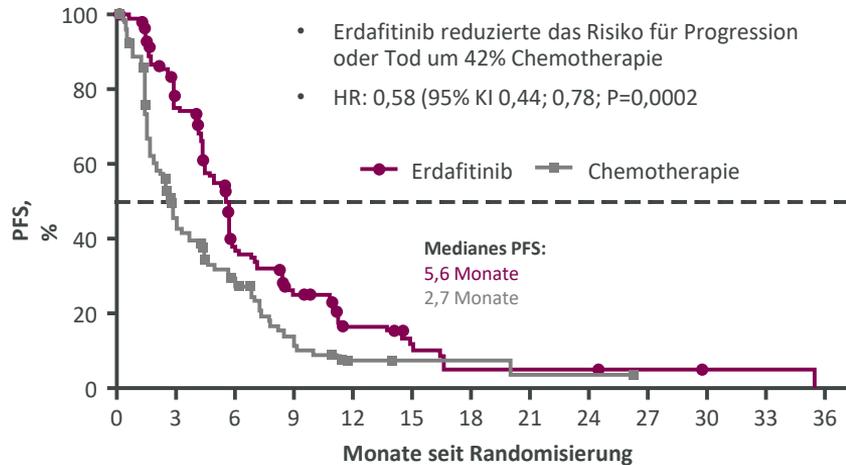




# THOR

## Progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates

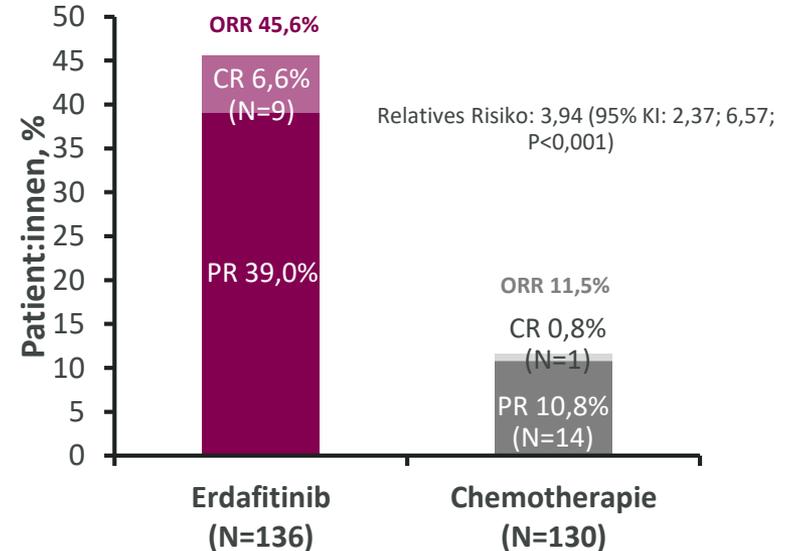
### Progressionsfreies Überleben



Anzahl Patient:innen

Erdafitinib	136	90	39	24	12	7	3	3	3	2	1	1	0
Chemotherapie	130	43	23	9	4	2	2	1	1	0	0	0	0

### Objektive Ansprechrates



Erdafitinib verbesserte das PFS signifikant vs Chemotherapie

ORR war für Erdafitinib signifikant höher vs Chemotherapie\*

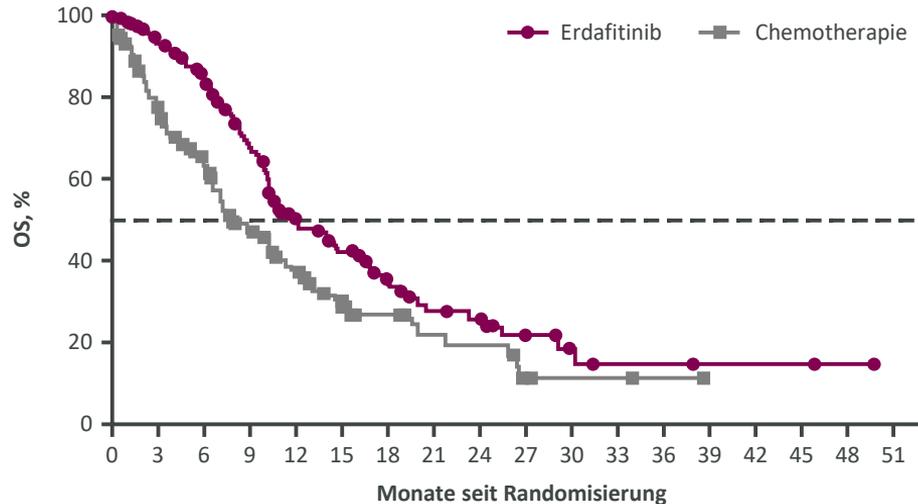
\*Ansprechen war bestes Gesamtansprechen nach Beurteilung des Investigators.





# THOR

## Gesamtüberleben



Anzahl Patient:innen

Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Chemotherapie	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 15,9 Monate
- Das mediane OS betrug 12,1 Monate für Erdafitinib vs 7,8 Monate für Chemotherapie
- Erdafitinib reduzierte das Mortalitätsrisiko um 36% vs Chemotherapie
  - HR: 0,64 (95% KI 0,47; 0,88; P=0,005)\*

**Das Gesamtüberleben für Erdafitinib war einer Chemotherapie nach Wahl des Investigators überlegen**

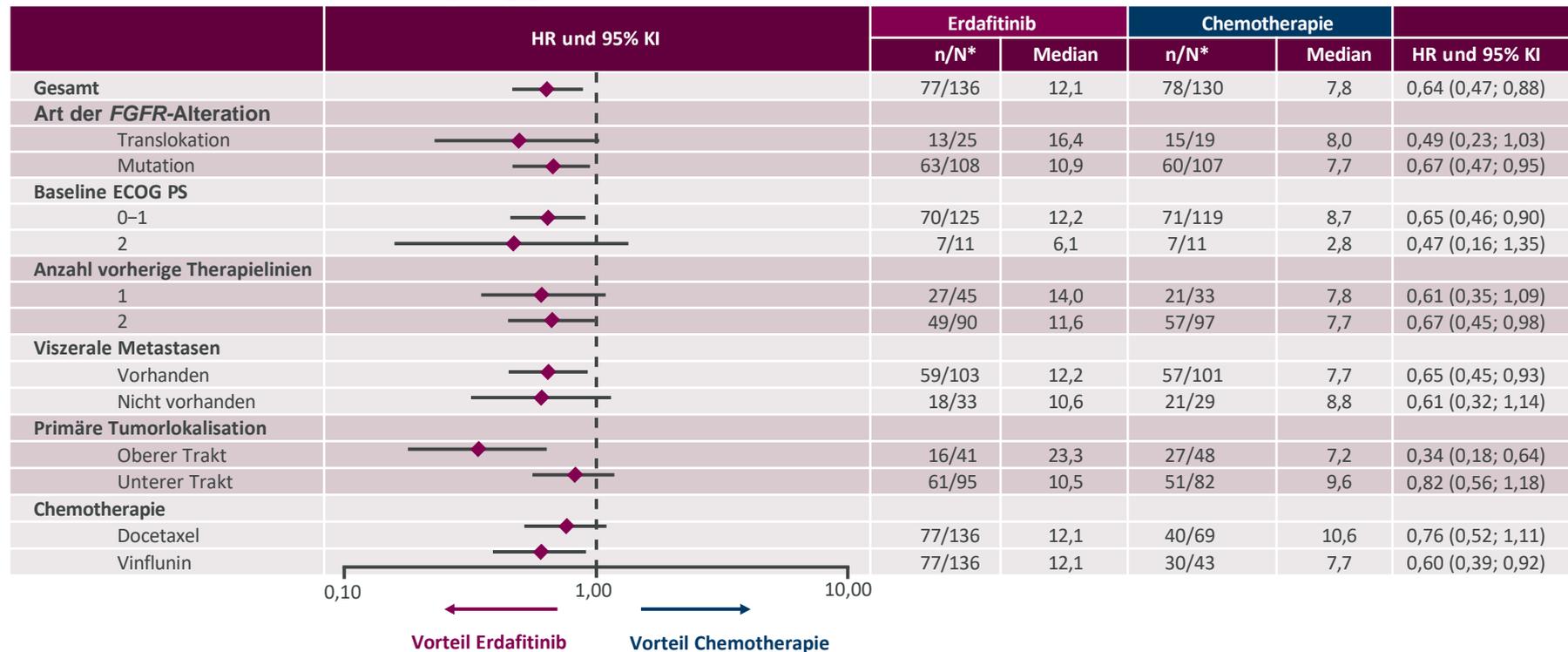
\*Das Signifikanzniveau für Studienabbruch aufgrund von Wirksamkeit betrug P=0,019, korrespondierend zu einer HR von 0,69.





# THOR

## Gesamtüberleben in Subgruppen



**Der Vorteil des Gesamtüberlebens für Erdafitinib vs Chemotherapie war konsistent über alle Subgruppen**

\*n=Anzahl Ereignisse; N=Anzahl Patient:innen in Subgruppe.





# THOR

## Sicherheit (1/2)

Patient:innen mit AE, N (%) <sup>*</sup>	Erdafitinib (N=135)	
	Jeglicher Grad	Grad 3-4
≥1 behandlungsbedingtes AE	131 (97,0)	62 (45,9)
Hyperphosphatämie	106 (78,5)	7 (5,2)
Diarrhö	74 (54,8)	4 (3,0)
Stomatitis	62 (45,9)	11 (8,1)
Trockener Mund	52 (38,5)	0
PPE-Syndrom	41 (30,4)	13 (9,6)
Onycholyse	31 (23,0)	8 (5,9)
Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrechen, N (%)	11 (8,1)**	
Abbruch aufgrund TRAE		

Patient:innen mit AE, N (%) <sup>###</sup>	Chemotherapie (N=112)	
	Jeglicher Grad	Grad 3-4
≥1 behandlungsbedingtes AE	97 (86,6)	52 (46,4)
Anämie	31 (27,7)	7 (6,3)
Alopezie	24 (21,4)	0
Übelkeit	22 (19,6)	2 (1,8)
Neutropenie	21 (18,8)	15 (13,4)
Leukopenie	13 (11,6)	9 (8,0)
Febrile Neutropenie	9 (8,0)	10 (8,9)
Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrechen, N (%)	15 (13,4) <sup>†</sup>	
Abbruch aufgrund TRAE		

### Erdafitinib-Gruppe:

- Schwerwiegende behandlungsbedingte AE traten bei 18 Patient:innen (13,3%) auf
- Es gab einen behandlungsbedingten Todesfall<sup>#</sup>
- Die AE unter Erdafitinib waren meistens durch Dosismodifikationen und unterstützende Pflege behandelbar

### Chemotherapie-Gruppe:

- Schwerwiegende behandlungsbedingte AE traten bei 27 Patient:innen (24,1%) auf
- Es gab 6 behandlungsbedingte Todesfälle<sup>††</sup>

## Die Sicherheitsprofile stimmten mit den bekannten Profilen für Erdafitinib und Chemotherapie überein

<sup>\*</sup>AE nach bevorzugter Bezeichnung sind gelistet, wenn Ereignisse jeglichen Grades bei ≥30% der Patient:innen in der Erdafitinib-Gruppe auftraten oder Grad 3-4-Ereignisse bei ≥5% der Patient:innen.

<sup>\*\*</sup>Die häufigsten behandlungsbedingten Ereignisse, die zum Abbruch von Erdafitinib führten, schlossen Augenerkrankungen (3 Patient:innen) und Haut- und subkutane Erkrankungen (3 Patient:innen) ein.

<sup>#</sup>Behandlungsbedingtes AE, das zum Tod führte, wurde als plötzlicher Tod berichtet. <sup>###</sup>AE nach bevorzugter Bezeichnung sind gelistet, wenn Ereignisse jeglichen Grades bei ≥20% der Patient:innen in der

Chemotherapie-Gruppe auftraten oder Grad 3-4-Ereignisse bei ≥5% der Patient:innen. <sup>†</sup>Die häufigsten behandlungsbedingten Ereignisse, die zum Abbruch von Chemotherapie führten, schlossen

Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems (5 Patient:innen) sowie Infektionen und Befall (3 Patient:innen) ein. <sup>††</sup>Behandlungsbedingte AE, die zum Tod führten, schlossen febrile

Knochenmarkaplasie (2 Patient:innen), febrile Neutropenie (1 Patient:in), septischen Schock (2 Patient:innen) und atypische Pneumonie 1 Patient:in ein.

PPE, palmar-plantare Erythrodyssäthesie.

Loriot Y | Abstract LBA4619 | ASCO 2023



# Harnblasenkarzinom/Urothelkarzinom

## Muskelinvasives BCa

Neoadjuvante/adjuvante  
Chemotherapie mit

**Gemcitabine/Cisplatin od.  
Carbo**

**ddMVAC**

**Nivolumab adjuvant \***

\*PD-L1 Testung  
notwendig!

## First-Line mUC

**Enfortumab vedotin/  
Pembrolizumab**

**Gemcitabine/Cisplatin  
+ Nivolumab**

**Gemcitabine/  
Cisplatin od. Carbo  
+ Avelumab-Erhaltung**

Cis-ungeeignet:

- **Pembrolizumab\***
- **Atezolizumab\***

## Second-Line mUC

**Enfortumab vedotin**

**Vinflunin**

**Atezolizumab**

**Nivolumab**

**Pembrolizumab**

**(Erdafitinib – FGFRalt)**

\*PD-L1 Testung  
notwendig!



# Systemtherapie des Urothelkarzinoms

Prof. Dr. C-H. Ohlmann  
Abteilung für Urologie  
Johanniter Kliniken Bonn

03.07.2024