

# Das metastasierte Urothelkarzinom: Leitlinienempfehlungen - und was kommt danach?

Fortbildung Urothelkarzinom



**DGHO Jahrestagung, Hamburg, 14.10.2023**



**PD Dr. Richard Cathomas**

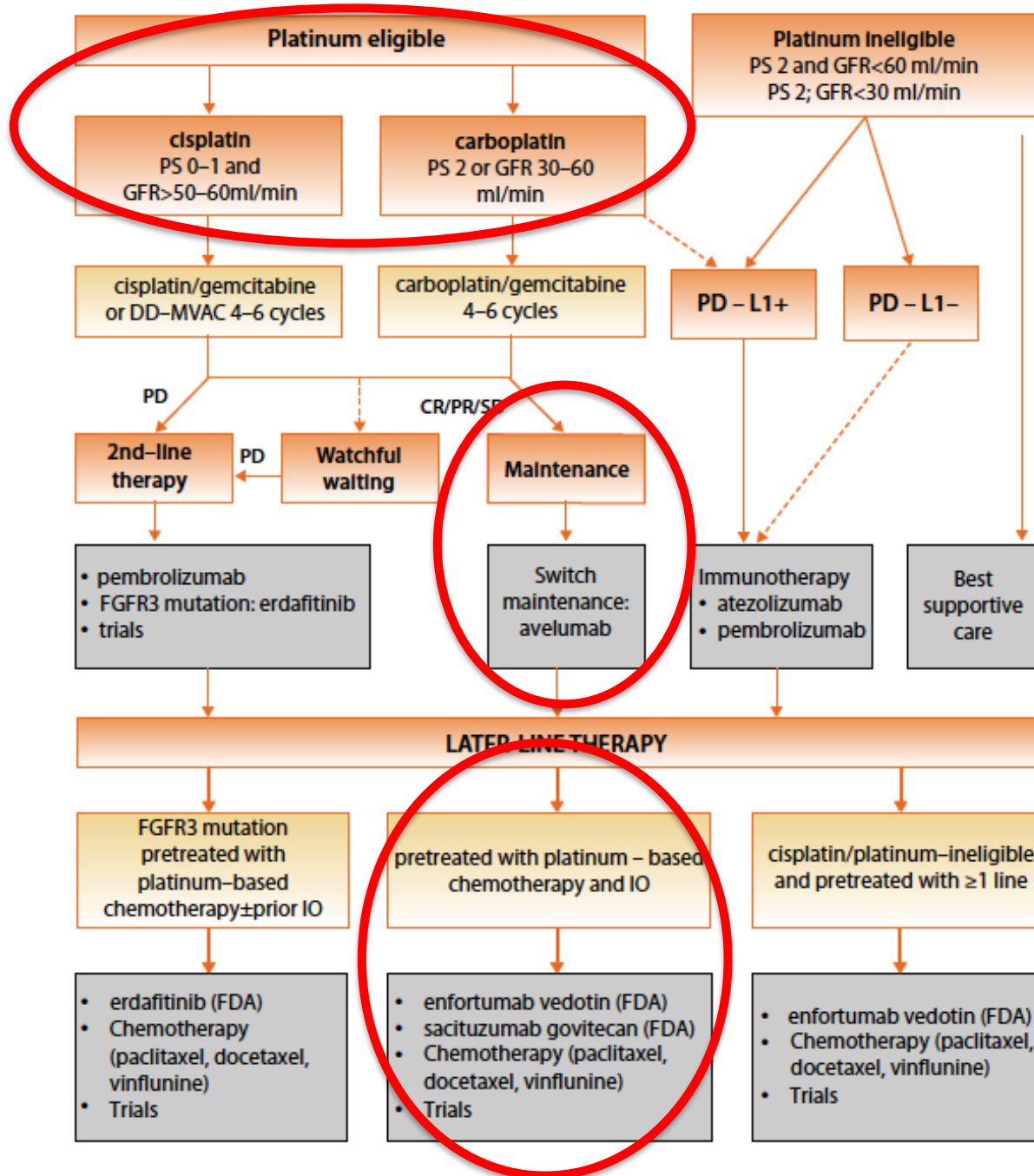
Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Schweiz

[richard.cathomas@ksgr.ch](mailto:richard.cathomas@ksgr.ch)

# Interessenskonflikte Richard Cathomas

- Beratungstätigkeit (Institution):
  - MSD, Astra Zeneca, BMS, Roche, Bayer, Astellas, Sanofi, Janssen (persönlich), Pfizer, Ipsen, Merck, Debiopharm, Novartis
- Honorare – Speaker (Institution):
  - Astellas, Janssen (persönlich), Merck
- Reiseunterstützung (Institution):
  - Astra Zeneca
- Aktien, Anstellungsverhältnis:
  - keine
- Forschungsunterstützung:
  - keine

# Metastatic urothelial carcinoma EAU guidelines, Eur Urol 2022 (Cathomas et al.)



## Leitlinienempfehlungen:

S3 Leitlinie: März 2020

ESMO: Ann Oncol 2021

EAU: Eur Urol 2022

## Themen:

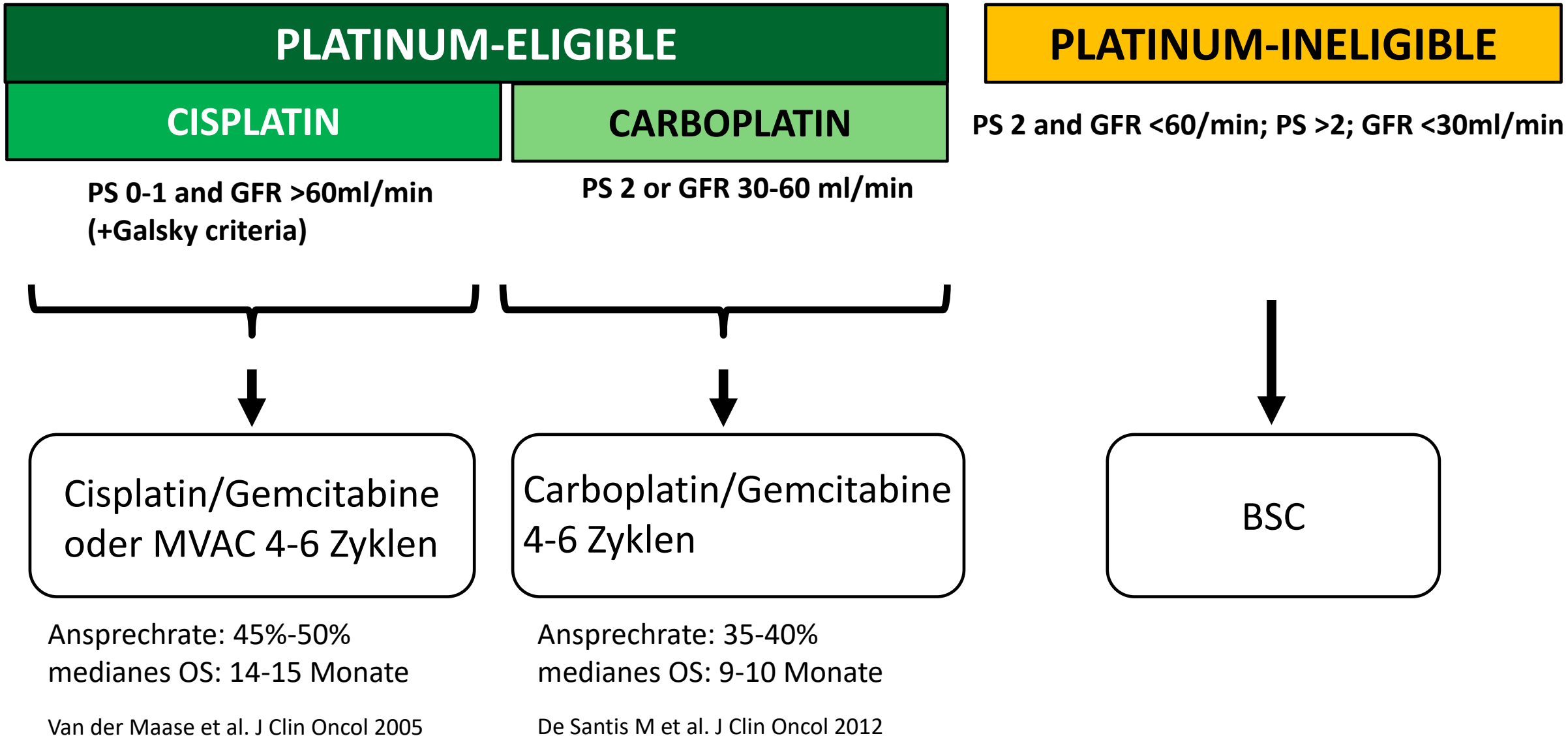
Erstlinientherapie inkl. Erhaltung

Zweitlinientherapie

Was bringt die Zukunft?

# Das metastasierte Urothelkarzinom (mUC): Erstlinientherapie und Erhaltung

# mUC: Erstlinientherapie bis 2017



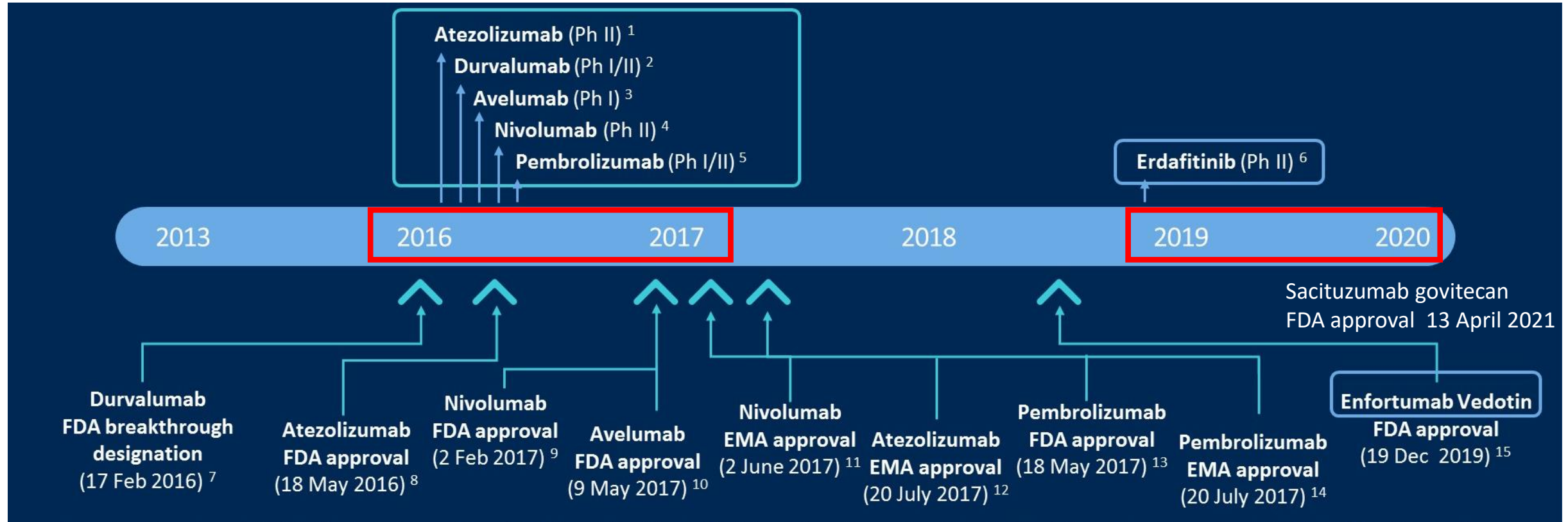
# Metastasiertes Blasenkarzinom: Platin-eligibility («Platin-fit»)

PLATINUM-ELIGIBLE		PLATINUM-INELIGIBLE
Cisplatin-eligible	Carboplatin-eligible	
ECOG PS 0-1 <i>AND</i>	ECOG PS 2 <i>OR</i>	<i>ANY of the following:</i>
GFR > 50-60ml/min <i>AND</i>	GFR 30-60ml/min <i>OR</i>	GFR <30ml/min
Audiometric hearing loss < Grade 2 <i>AND</i>	not fulfilling other cisplatin-eligibility criteria	ECOG PS ≥3
Peripheral neuropathy < Grade 2 <i>AND</i>		<b>ECOG PS 2 <i>and</i> GFR &lt; 60 ml/min</b>
Cardiac insufficiency < NYHA class III		<b>Comorbidities ≥ Grade 3</b>



**Korrekte Einteilung wichtig!**

# Neue Therapiemöglichkeiten: mUC



## Checkpoint Inhibitoren:

2016/2017: Zulassung für 2. Therapielinie

2020: Phase 3 Studien 1. Therapielinie

## Neue Medikamente:

2021: Phase 3 Studie mit Enfortumab

2023: Phase 3 Studie mit Erdafitinib

## 2 Fragen:

- IO-Kombis?
- IO alleine?

mUC  
No prior chemo or CPI  
ECOG 0-1 (2)  
Cis or Carbo fit

### IMvigor 130

N=1200

Cis/Carbo-Gem  
Maintenance: none

Cis/Carbo-Gem  
+Atezolizumab  
Maintenance: Atezo

Atezolizumab  
(PD-L1 +)

Lancet 2020/ASCO GU 2023

PFS

HR 0.82, p=0.007

OS

Nicht signifikant

### KEYNOTE 361

N=990

Cis/Carbo-Gem  
Maintenance: none

Cis/Carbo-Gem  
+Pembrolizumab  
Maintenance: Pembro

Pembrolizumab  
(PD-L1 +)

Lancet Oncol 2021

Nicht signifikant  
für OS und PFS

### DANUBE

N=1200

Cis/Carbo-Gem  
Maintenance: none

Durvalumab  
+Tremelimumab

Durvalumab  
(PD-L1 >25%)

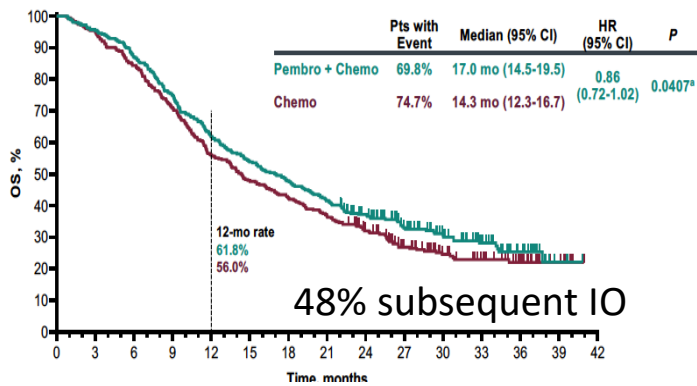
Lancet Oncol 2020

Nicht signifikant  
für OS und PFS



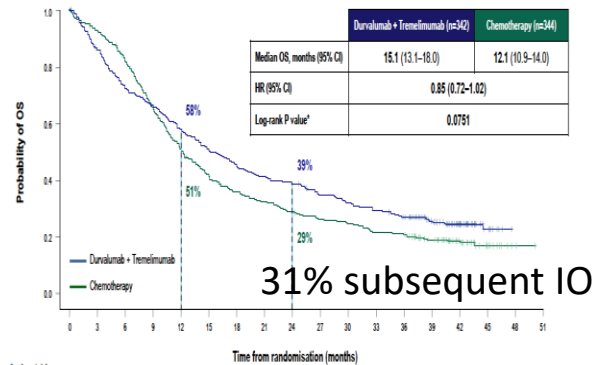
# Integration von Checkpoint inhibitory (IO): *Kombination?*

1st line: Chemo + IO oder IO-IO vs Chemo alleine: **kein OS Vorteil**



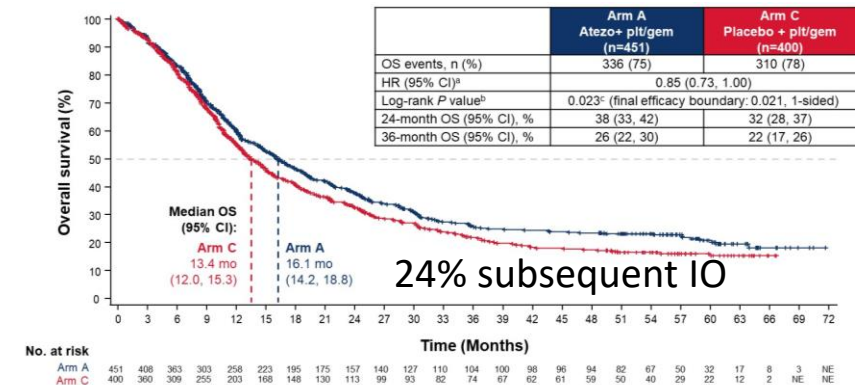
Chemo + Pembrolizumab

**KEYNOTE-361**  
Powles et al. Lancet Oncol 2021



Durvalumab + Tremelimumab

**DANUBE**  
Powles et al. Lancet Oncol 2020



Chemo + Atezolizumab

**Invigor 130**  
Galsky et al. ASCO GU 2023

# Integration von Checkpoint inhibitory (IO): *Monotherapie?*

Overall survival

IO Mono vs Chemo

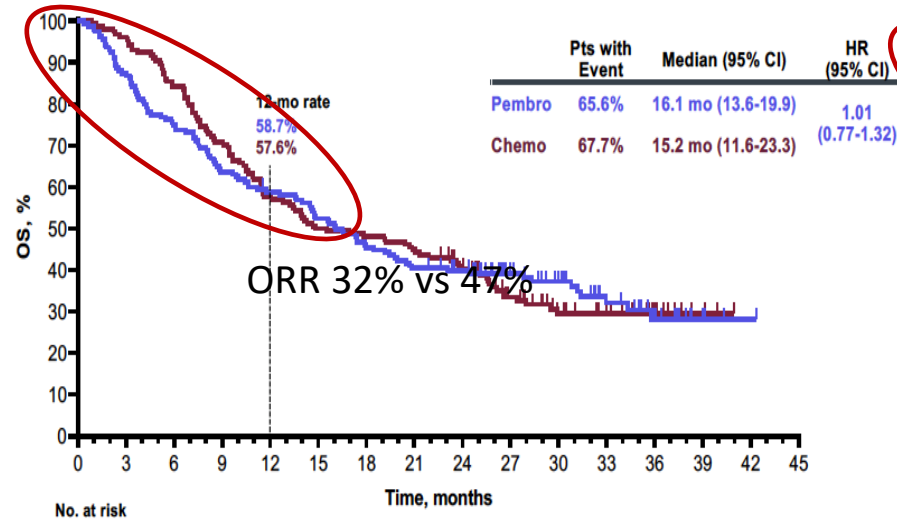
PD-L1 pos. Subgruppe



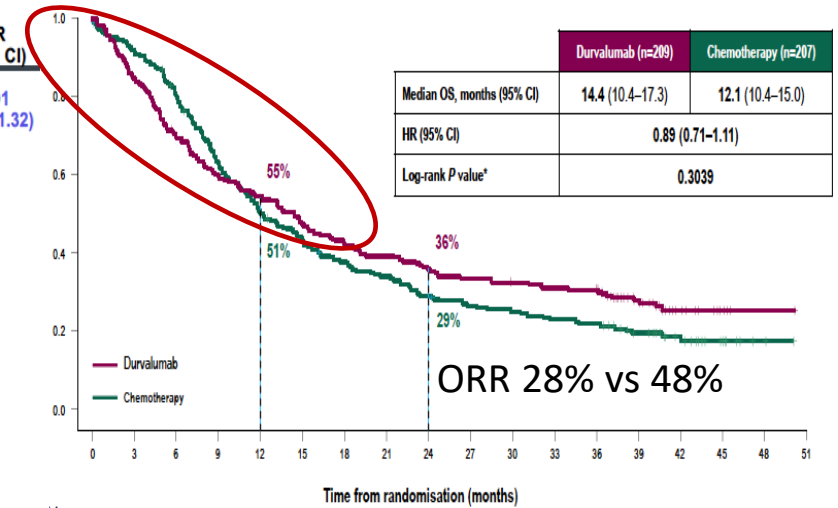
IO Monotherapie  
KEIN VORTEIL bei PD-L1+

Bamias et al. ASCO GU 2023  
Powles et al. Lancet Oncol 2020  
Powles et al. Lancet Oncol 2021

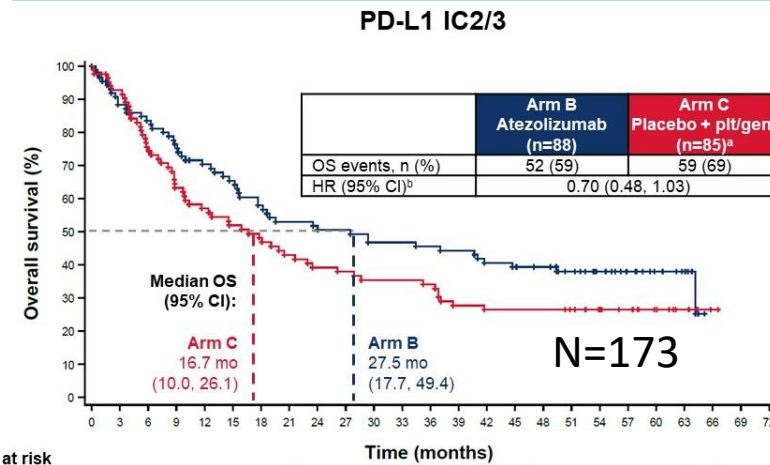
## KEYNOTE 361 – IO vs Chemo



## DANUBE – IO vs Chemo (1°EP)



## Invigor130 – IO vs Chemo



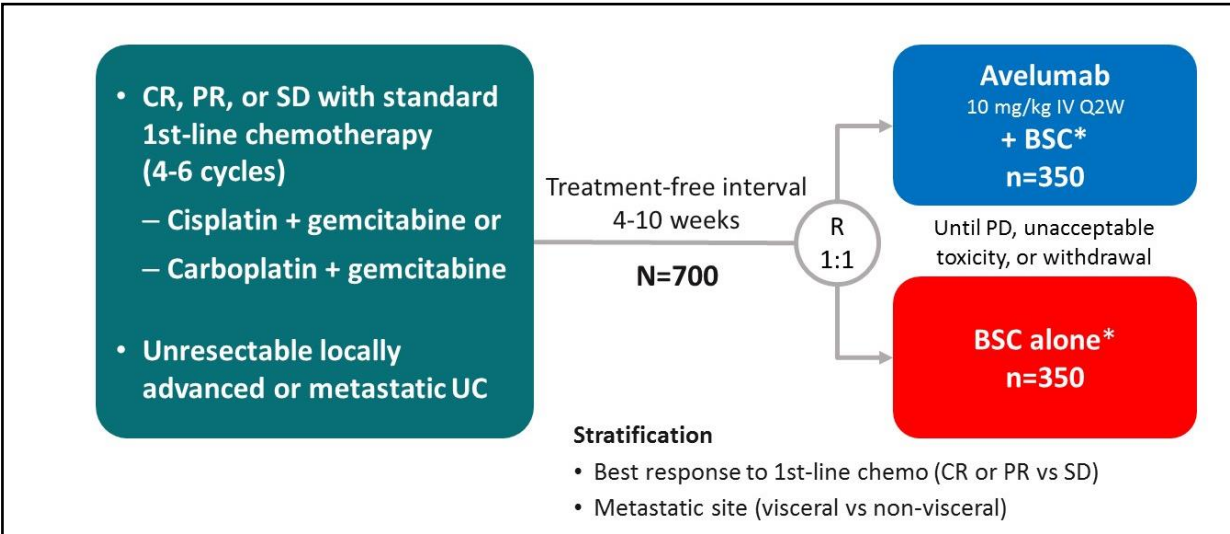
Atezolizumab als Ausnahme?  
Gesamtstudie für OS negativ

27.5 vs 16.7 mo  
HR 0.70 (CI 95% 0.48-1.03)  
ORR 40% vs 33%

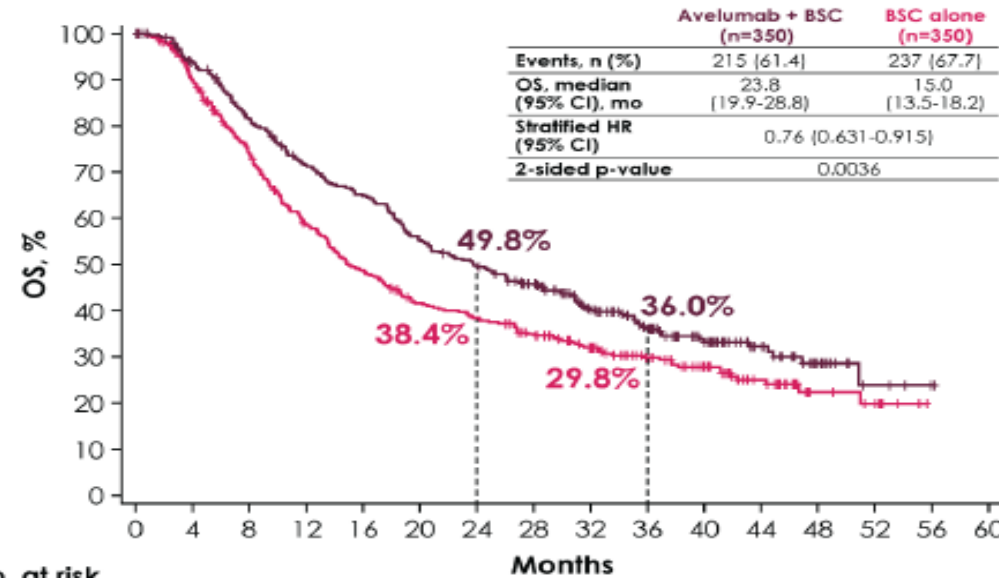
# Immuntherapie beim mUC: Erhaltungstherapie!

**Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

Medianes Alter: 68 Jahre  
 70% Blase/30% Upper tract  
 55% Viszerale Metastasen  
**54% PD-L1 +**  
 72% CR oder PR nach Chemotherapie

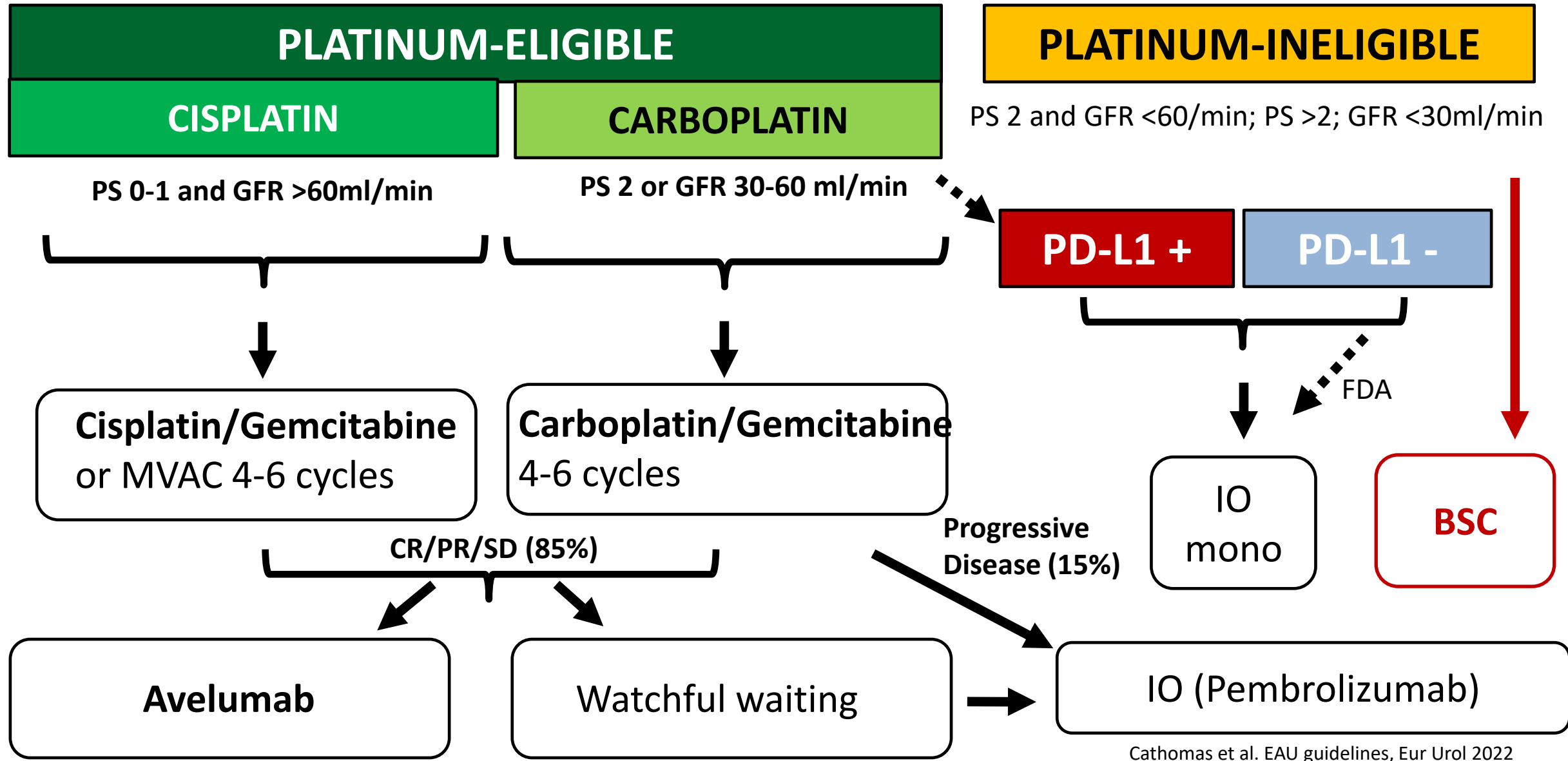


**OS in the overall population**



OS 23.8 vs 15 Monate  
 HR 0.76 (95%CI, 0.63-0.91)

# mUC: Erstlinientherapie 2022



# Das metastasierte Urothelkarzinom (mUC): spätere Therapielinien

# Spätere Therapielinien: abhängig von Vortherapie

## SPÄTERE THERAPIE-LINIEN



VORBEHANDLUNG MIT  
PLATIN UND IO



- Falls *FGFR* positiv: **Erdafitinib**
- **Enfortumab vedotin**
- sacituzumab govitecan (FDA)
- Chemo mono (paclitaxel, docetaxel, vinflunine)
- Studien



KEIN PLATIN, ABER  $\geq 1$  LINIE  
(mind. 1 Linie IO)



- Falls *FGFR* positiv: **Erdafitinib**
- **Enfortumab vedotin**
- Carboplatin-basierte Chemo
- Chemo mono (paclitaxel, docetaxel, vinflunine)
- Studien

### Zweitlinien-Chemotherapie:

Ansprechrate: 10-15%

Median PFS: etwa 3 Monate

Median OS: etwa 7 Monate

→ "letzte Reserve"

### Zweitlinien-Immuntherapie:

Ansprechrate 20%

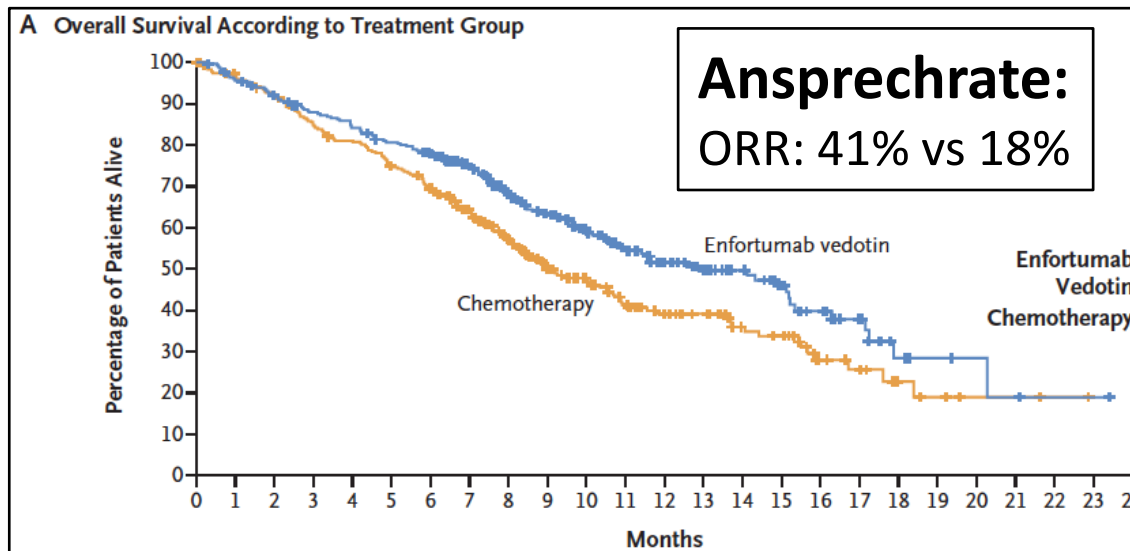
Medianes PFS: etwa 2 Monate

Medianes OS: etwa 10 Monate

→ nur falls kein IO 1st line

# Enfortumab vedotin (EV) nach Platin und IO (EV-301)

- EV 301: N=608 Patienten, open label Phase 3
- EV vs chemotherapy (paclitaxel, vinflunine, docetaxel) 1:1
- ALLE mit Platin und IO Vortherapie; medianes Alter 68, ECOG 0/1 40%/60%
- EV: wöchentliche Gabe d1, 8, 15 alle 4 Wochen (**neue Studien: d1, 8 q3w**)
- Primärer Endpunkt: **OS - 12.88 vs 8.97 Monaten** HR 0.7 (0.56-0.89); p=0.001

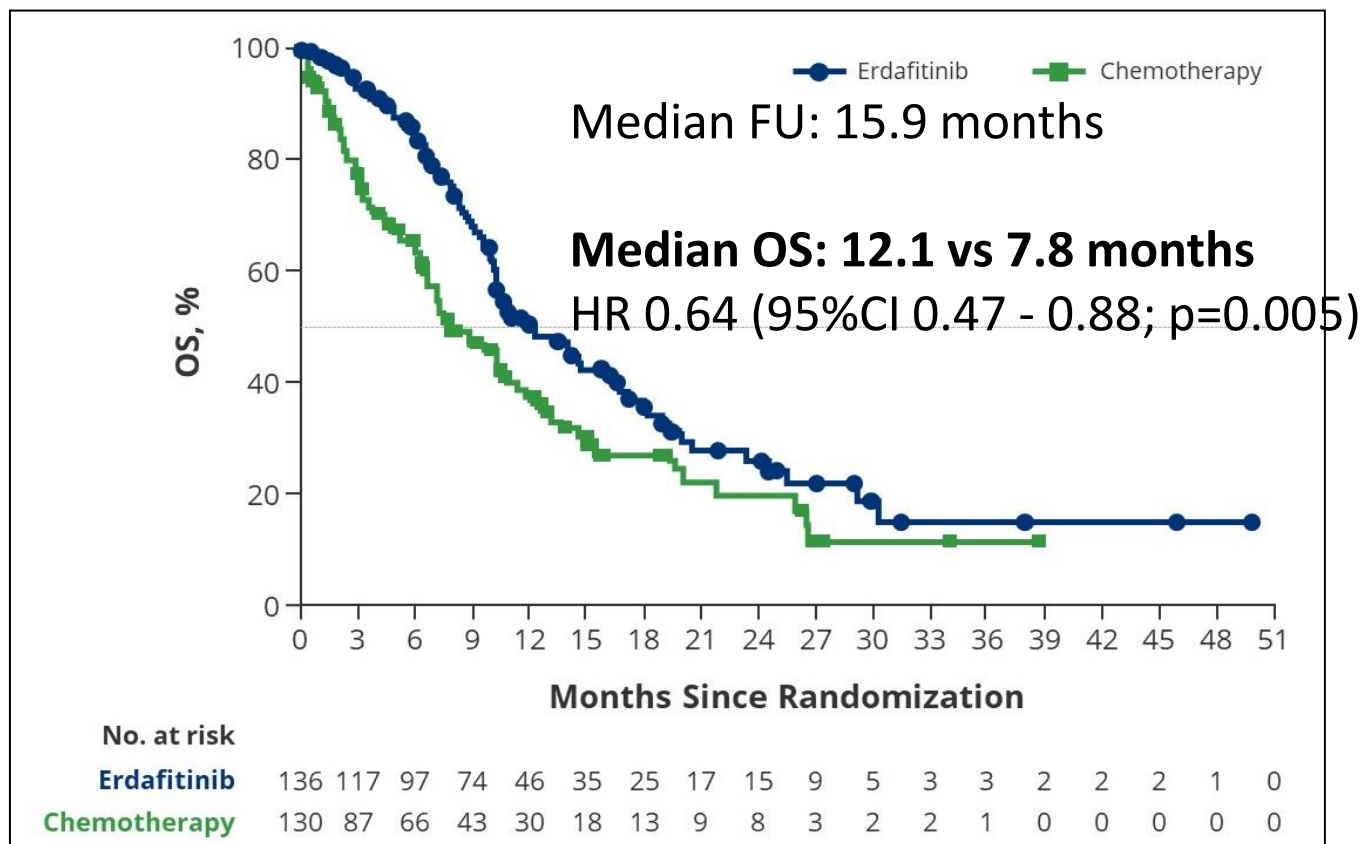


## Problem Toxizität:

**Hautreaktionen:** total 47%, Grad 3/4 15%  
**Periphere Neuropathie:** total 46%, Grad 3/4 5%  
**Hyperglykämie:** total 6%, Grad 3/4 4%

# FGFR Inhibition: Erdafitinib nach mind. IO (THOR)

FGFR3 Mutation oder FGFR2/3 Fusion: 15-20% in mUC (höher im oberen Harntrakt)  
 N=266; oral täglich 8mg Erdafitinib vs Chemo (Docetaxel, Vinflunine)



Patients with AEs, n (%) <sup>a</sup>	Erdafitinib (n=135)	
	Any grade	Grade 3-4
≥1 treatment-related AE	131 (97.0)	62 (45.9)
Hyperphosphatemia	106 (78.5)	7 (5.2)
Diarrhea	74 (54.8)	4 (3.0)
Stomatitis	62 (45.9)	11 (8.1)
Dry mouth	52 (38.5)	0
PPE syndrome	41 (30.4)	13 (9.6)
Onycholysis	31 (23.0)	8 (5.9)
<b>Patients who discontinued study treatment, n (%)</b>		
Discontinuation due to treatment-related AEs	11 (8.1%) <sup>b</sup>	

**Overall response rate: Erdafitinib 46% vs Chemo 12%; mPFS 5.6 vs 2.7 mts (sign.)**



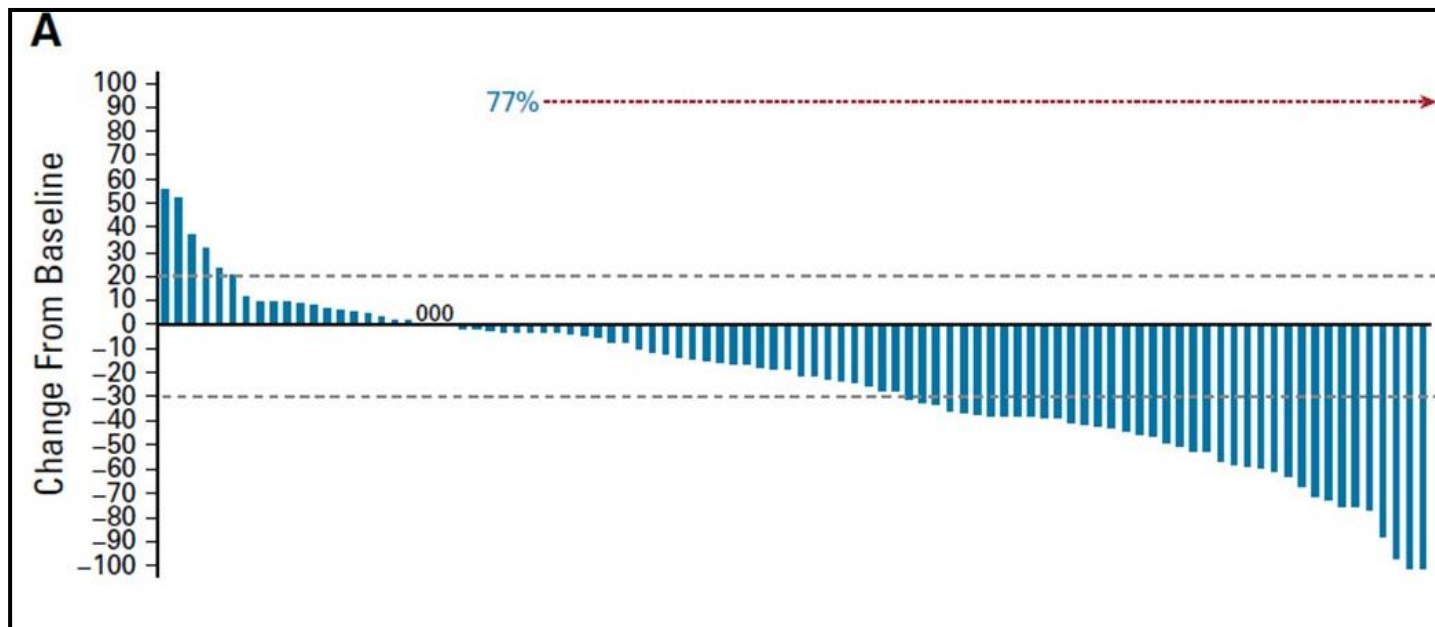
Das metastasierte Urothelkarzinom (mUC):  
was kommt in naher Zukunft?

## ...was kommt NICHT: negative Studien!

- LEAP-011: 1st line Lenvatinib plus Pembrolizumab (Eur Urol 2023)
- ATLANTIS platform: maintenance cabozantinib (ASCO 2022)
- FORT-1 : second line Rogaratinib (J Clin Oncol 2022)
- BISCAY: Biomarker-basierte Kombinationen (Nature Med 2021)
  - Durvalumab plus FGFRi; PARPi;TORC1/2i

# Sacituzumab govitecan (SG) - ADC gegen Trop-2

- Open label Phase 2 Studie; N=113 (TROPHY-U-01: Cohort 1)
  - Alle Patienten mit St.n. Platin und IO Therapie
  - SG: intravenös 10mg/kg Tag 1 und Tag 8 alle 3 Wochen
- CR: 5%; PR 22%; SD 34%
- Medianes PFS 5.4 Monate; Medianes OS 10.9 Monate

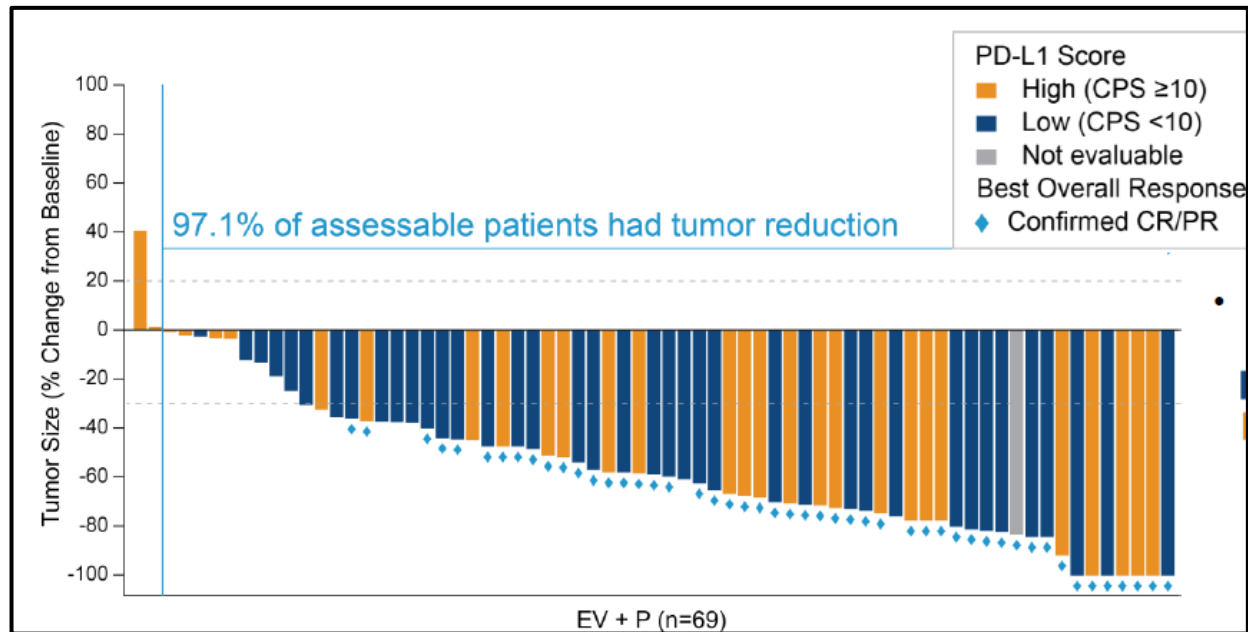


Laufende Phase 3 Studie:  
TROPICS-04

SG vs Chemotherapie  
(nach Platin und IO)

# Kombination von ADC und IO

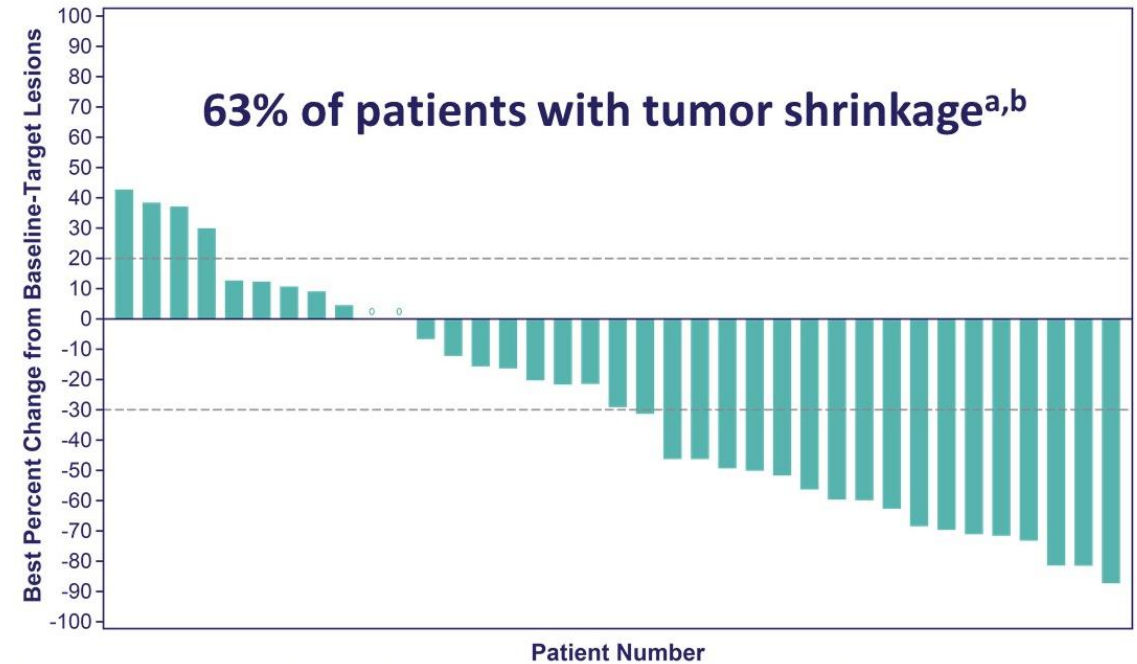
EV-103: Cohort K  
Enfortumab plus Pembrolizumab



N=76; cisplatin-ineligible  
ORR 65%: CR 11%, PR 54%

Rosenberg et al. J Clin Oncol 2023

TROPHY-U-01: Cohort 3  
Sacituzumab plus Pembro



N=41; cisplatin-ineligible  
ORR 34%: CR 2%, PR 32%

Grivas et al. ASCO GU 2022

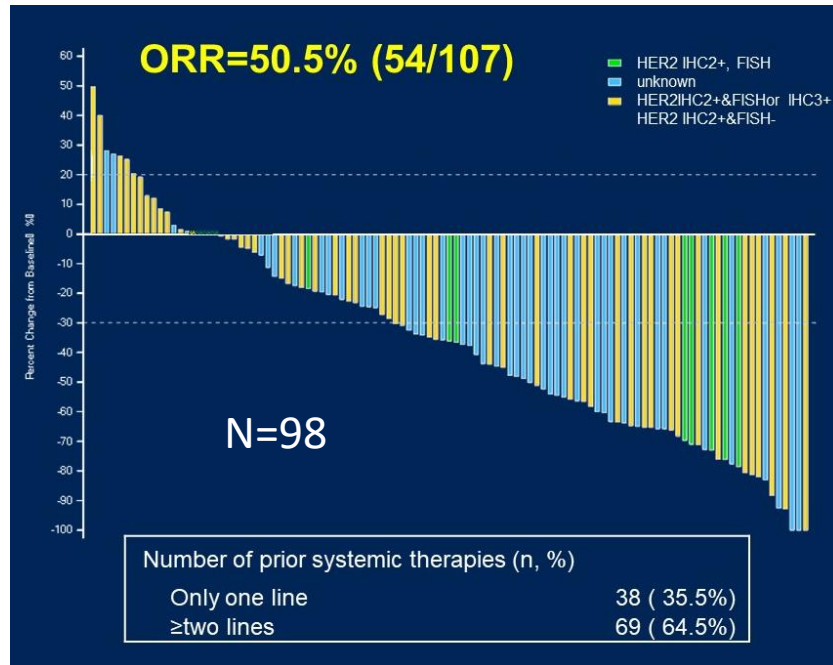
# Anti-Her2 ADC

**Disitamab vedotin:** anti Her2 AK: Disitamab; Payload: MMAE

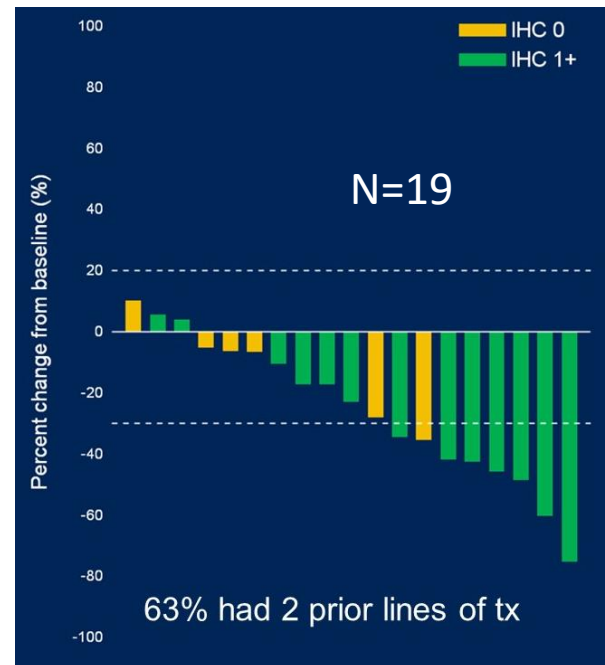
Her 2/3 + mUC: late line

Her 0/1+ mUC: late line

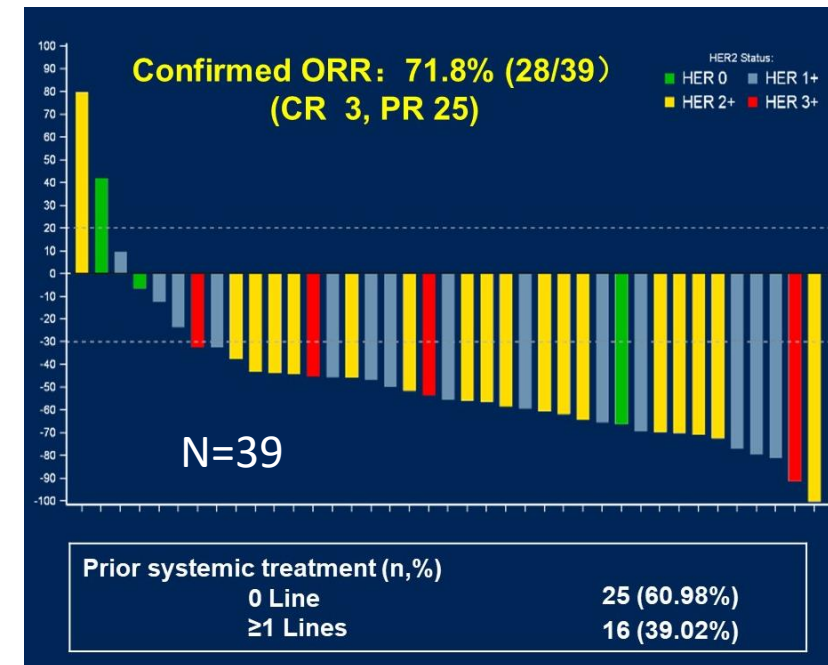
RC48 + anti PD-L1



Sheng et al. ASCO 2022, abs 4518



Xu et al. ASCO 2022, abs 4519



Sheng et al. ASCO 2022, abs 4520

# ESMO 2023

mUC  
No prior chemo or CPI  
ECOG 0-1 (2)  
Cis or Carbo fit

## Checkmate 901

N=990

Cis/Carbo-Gem  
Maintenance: none

Cis/Carbo-Gem  
+Nivolumab

~~Nivolumab  
+Ipilimumab~~

NCT03036098

Press release 11.7.2023:  
Platin/Gem + Nivolumab  
OS benefit

ESMO 22.10.23: LBA7

## EV-302

N=760

Cis/Carbo-Gem  
Maintenance:  
Avelumab allowed

Enfortumab vedotin  
+  
Pembrolizumab

NCT04223856

Press release 22.9.23:  
EV + Pembro  
OS benefit

ESMO 22.10.23: LBA6

Press release 16.5.22 :  
Nivo-Ipi: OS neg



# Zusammenfassung metastasiertes Urothel-Ca

## **Stand 14.10.23**

- 1. Linie Standard: Platin-Gemcitabin + Avelumab Erhaltung
- Spätere Linie Standard: Enfortumab, Erdafitinib (nur falls FGFR+)
- Weitere Optionen: Sacituzumab, Chemotherapie, (Immuntherapie)

## **ABER: am 22.10.23 grosse Änderungen zu erwarten**

- 1. Linie: Enfortumab plus Pembro (oder Platin-Chemo + Nivo)
- 2. Linie: Platin-basierte Chemotherapie, SG, Erdafintinib (falls FGFR+)
- Und dann?

DGHO   
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO  
Österreichische Gesellschaft für  
Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO  
SSOM  
SGMO

SGHSSH

# JAHRESTAGUNG

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen  
und Schweizerischen Gesellschaften für  
Hämatologie und Medizinische Onkologie

[www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com](http://www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com)

**2023**  
13.–16. Okt.

 **Hamburg**

## Danke für die Aufmerksamkeit

[richard.cathomas@ksgr.ch](mailto:richard.cathomas@ksgr.ch)