



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Neue Therapieoptionen beim metastasierten Urothelkarzinom?



Arbeitskreis
Urologische Onkologie
Thüringen e.V.

Toni Franz, Universität Leipzig



- Keine Interessenskonflikte
- Referententätigkeit für
 - Janssen
 - Astellas
 - Bristol Myers Squibb
 - Samsung
 - Guerbet



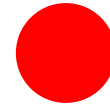
Habe nun, ach!
Medizin Durchaus
studiert, mit heißem Bemühn. Da steh ich nun,
ich armer Tor! Und bin so klug als wie zuvor.

(Johann Wolfgang von Goethe)

Goethe JW Faust. Eine Tragödie. 1808.



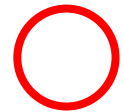
Folgen Sie dem roten Punkt ...



... dem roten Strich ...



... oder dem roten Kasten





UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

1

Einführung – Was wir wissen

Krebsneuerkrankungen in Dtl . 2016



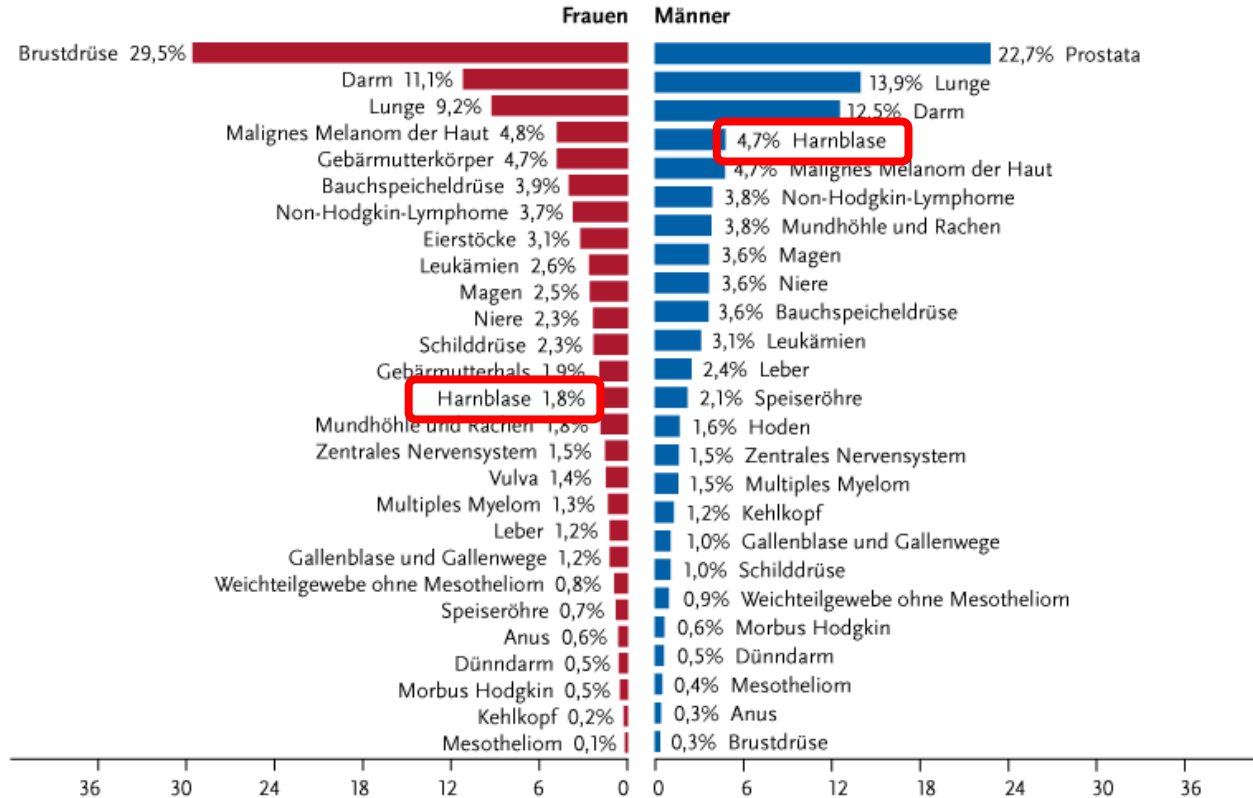
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl	7.210	22.270
Mittleres Erkrankungsalter	73,4	71,9
Rohe Rate	17,5	56,4
Altersstandardisierte Rate	9,1	36,1
Aktueller Trend ¹	+1,0%	+0,6%
Altersstandardisierte Rate (EU)	6,1	29,1
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	8.100	24.700

Überlebensraten		
Relatives 5-Jahres-Überleben	72%	77%
Relatives 10-Jahres-Überleben	69%	70%

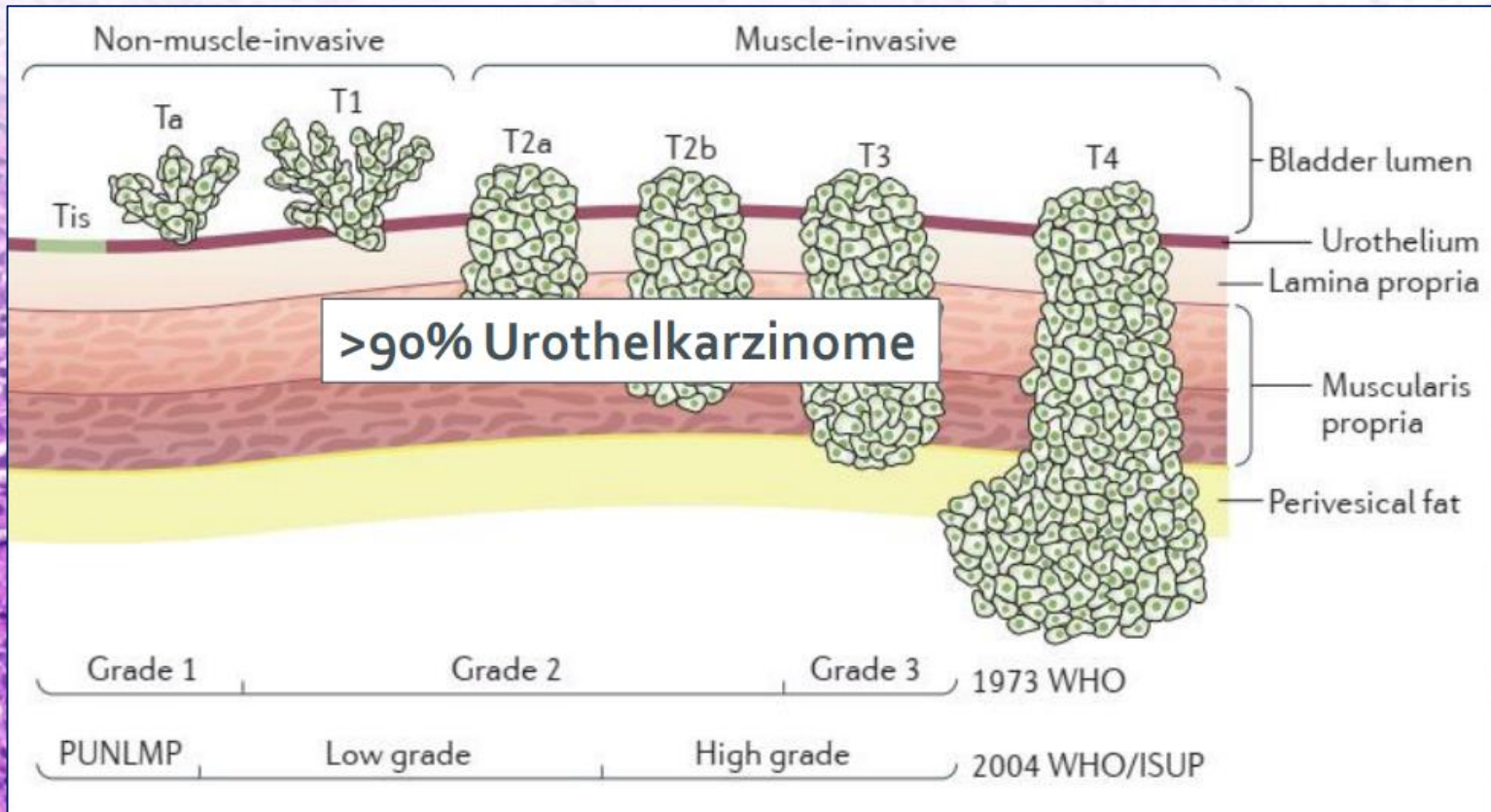
Sterbefälle	Frauen	Männer
Absolute Zahl	1.937	3.996
Mittleres Sterbealter	80,3	77,8
Rohe Rate	4,7	10,2
Altersstandardisierte Rate	1,9	6,2
Aktueller Trend ¹	-2,0%	-2,3%
Altersstandardisierte Rate (EU)	1,9	8,5
Aktueller Trend (EU) ¹	-0,8%	-1,2%

Prävalenz		
5-Jahres-Prävalenz	24.710	81.920
10-Jahres-Prävalenz	40.970	131.210

Tabelle 2.8.t1
Epidemiologische Kennzahlen für Harnblasenkrebs inkl. nicht-invasiver Formen (C67, D09.0, D41.4), Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität)

¹ durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013

*RKI, Bericht zum
Krebsgeschehen in
DtI. 2016*



Überleben nach Tumorstadien

Welcher Patient sitzt da vor ihnen?



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

EUROPEAN UROLOGY 61 (2012) 1039-1047

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

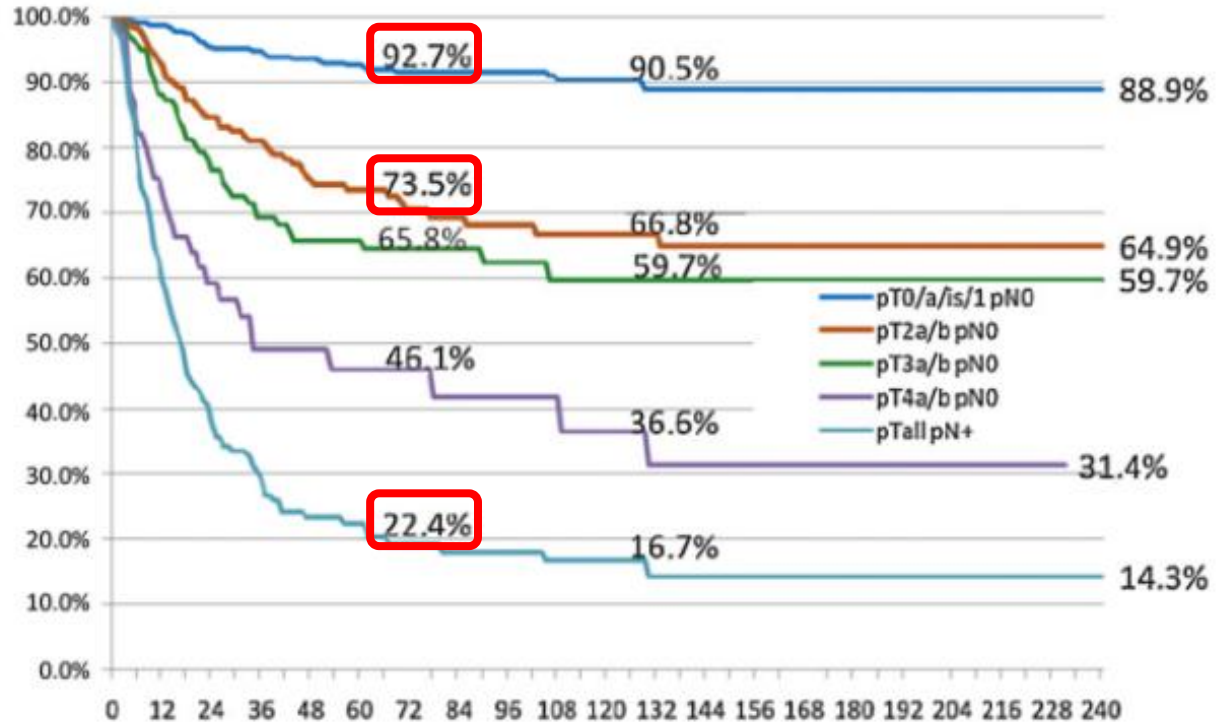
EAU
European Association of Urology



Bladder Cancer

Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder
Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy:
Long-Term Results in 1100 Patients

Richard E. Hautmann^{a,*}, Robert C. de Petriconi^b, Christina Pfeiffer^b, Bjoern G. Volkmer^{a,b}



Hautmann et al. 2012



Geht es voran in der medikamentösen Therapie des Harnblasenkarzinoms?

Toni Franz, Universität Leipzig



Quelle: T. Franz, Uroonkologisches Kolloquium der MSGO e.V. - 29.09.2021

- ☞ Mortalität
- ☞ 5-J-Überlebensrate
- ☞ 10-J-Überlebensrate
- ☞ Sterberate
- ☞ Rezidivrate
- ☞ Gesamtüberleben
- ☞ Tumorspezifisches Gesamtüberleben
- ☞ Ansprechrate
- ☞ Stadienverschiebung

Entwicklung

bis 2022



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

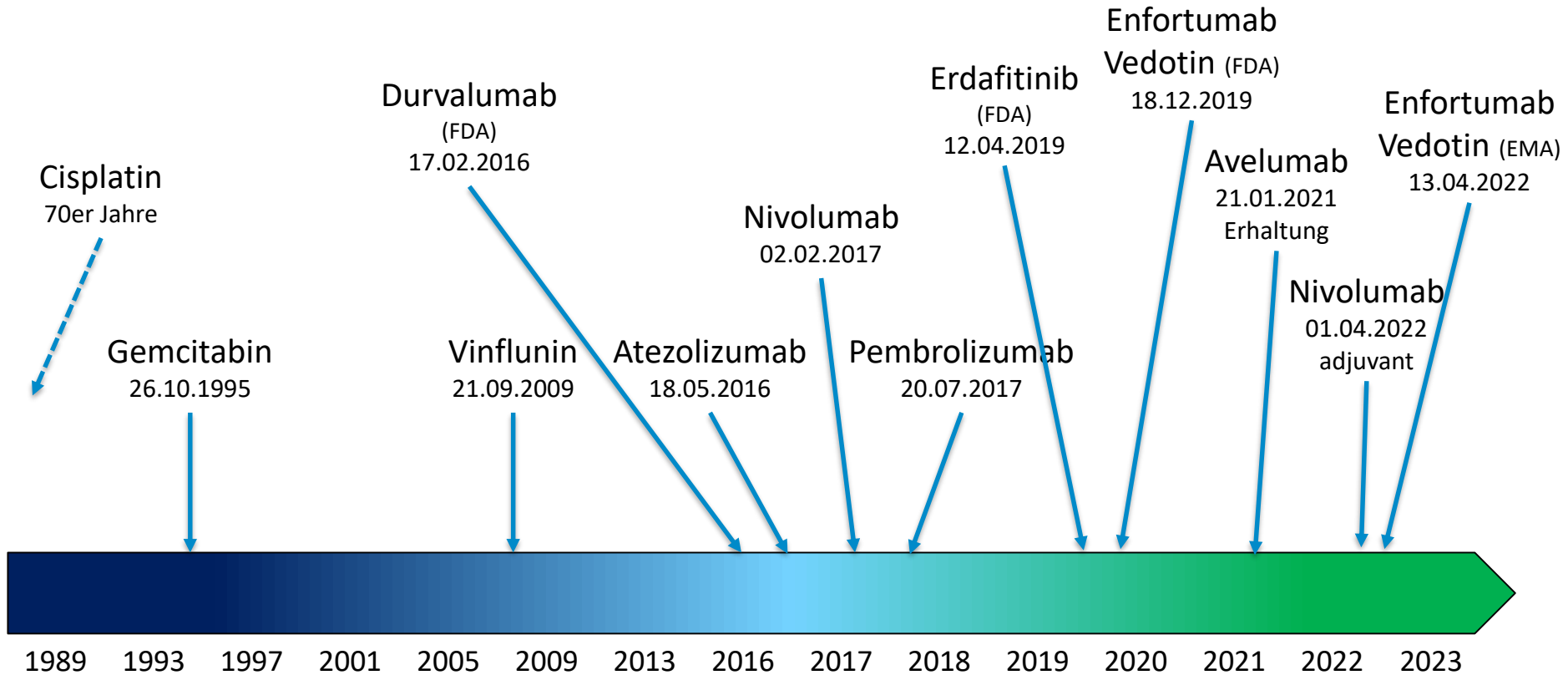
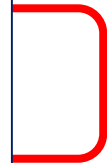
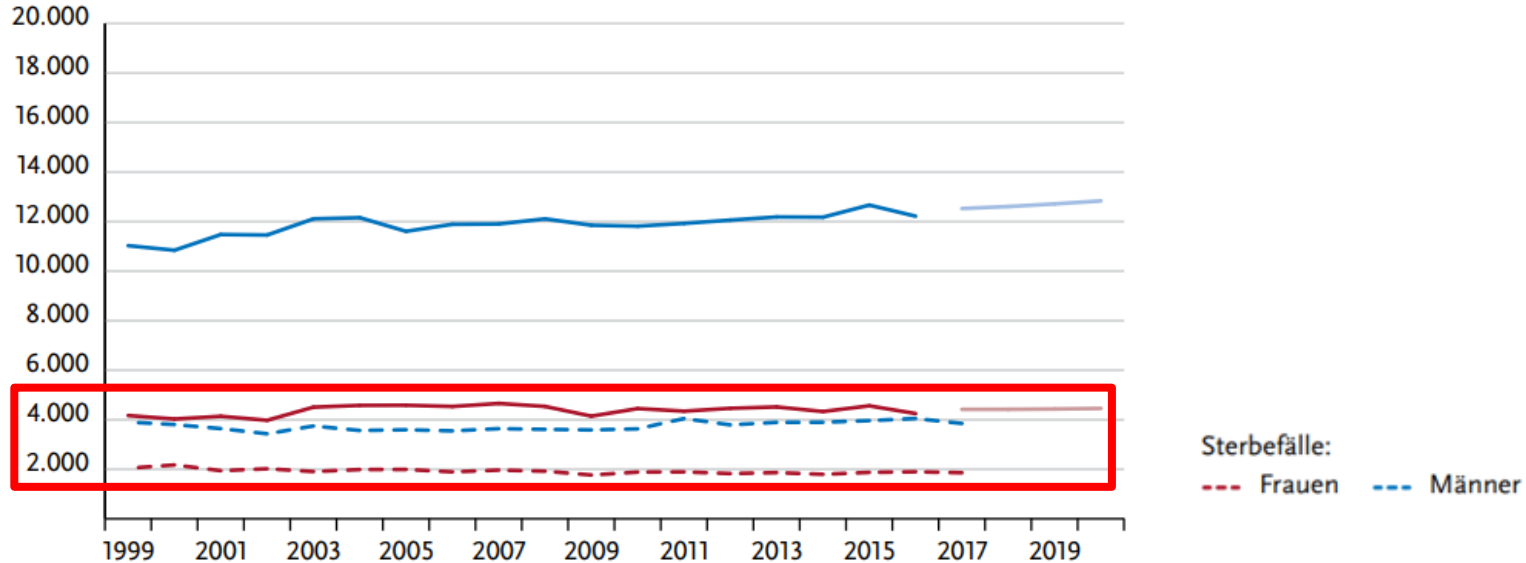




Abbildung 3.25.1b
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999–2016/2017,
Prognose (Inzidenz) bis 2020



Onkologische Ergebnisse nach Zystektomie

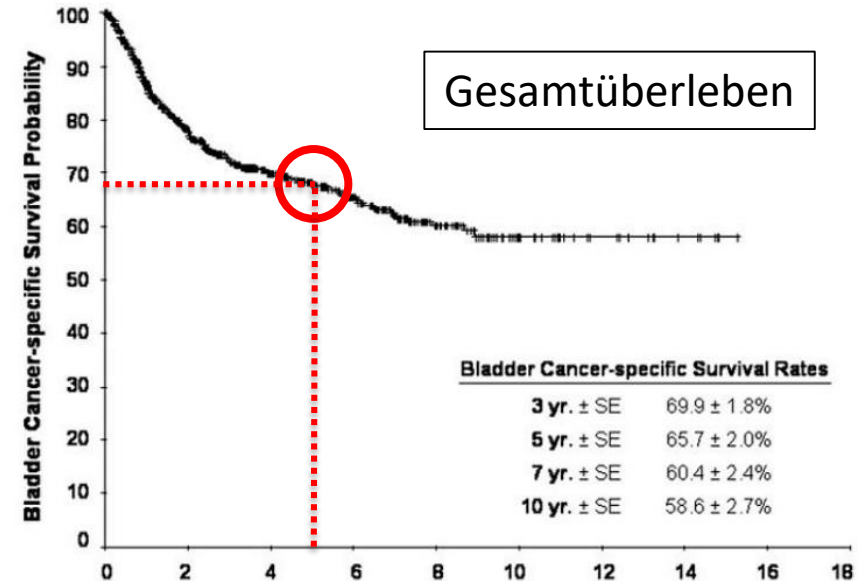
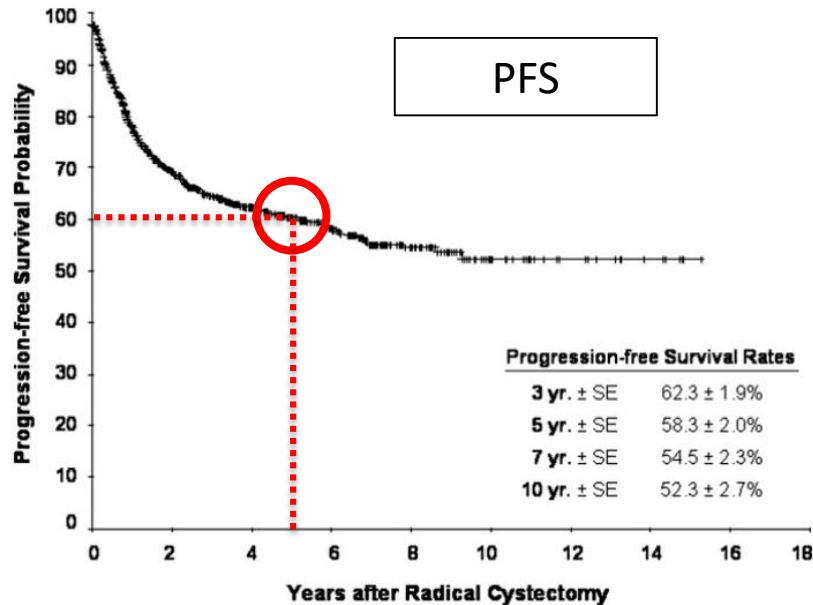


UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

- Mittleres 5-Jahres progressionsfreies und krankheitsspezifisches Überleben 58% bzw. 66%



Shariat et al. 2006



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

2

Neoadjuvante Chemotherapie



□ 50 % Under-Staging/20 % Over-Staging im CT

S. Tritschler et al. Urology, 79 (2012), pp. 1317–1321 M.L.

Paik et al. J Urol, 163 (2000), pp. 1693–1696

□ cT2 = pT2 ?

□ cT3 = pT3 ?

□ cN0 = vielleicht doch N1?

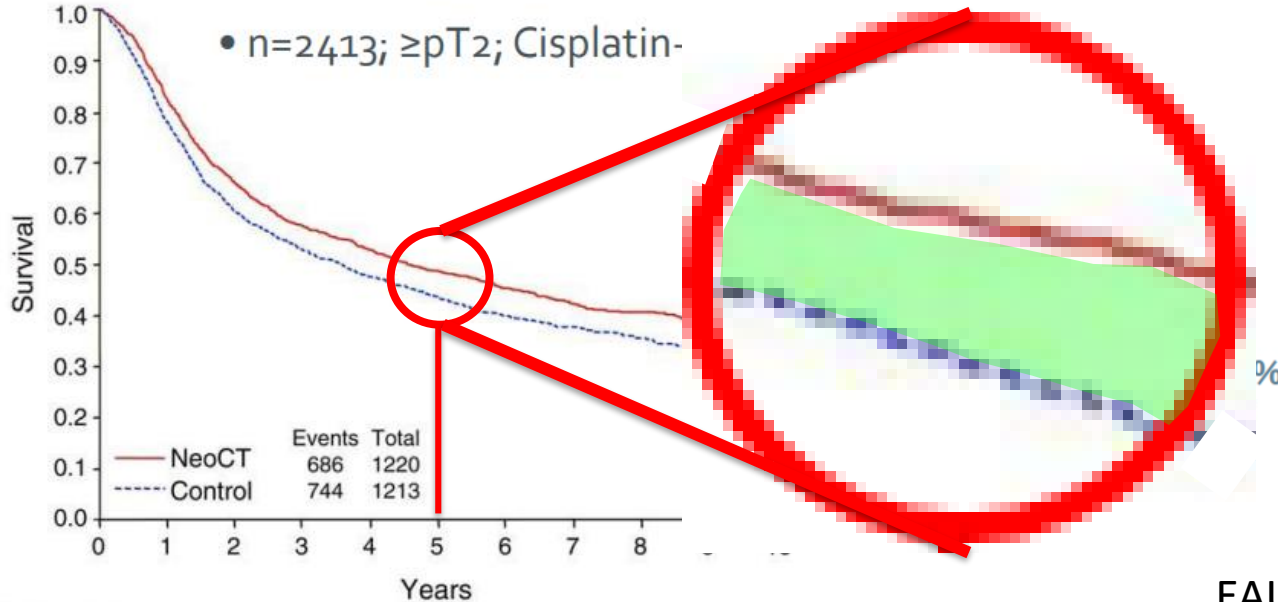
Pro und Contra Neoadjuvanz



Vorteile	Nachteile
Downstaging, T ↓	Ungenaueres histopathologisches Stadium
Weniger/keine Mikrometastasen	Verzögerung der Zystektomie um bis zu 4 Monate
Tumorzellverschleppung intra-op ↓	Mehr Schaden als Nutzen (Nierenfunktion, Blutbildveränderungen, Allgemeinzustand)

- Metaanalyse mit individuellen Patientendaten (11 Studien)
- n=2413; $\geq pT_2$; Cisplatin-

THE LANCET
2003; 361: 1927-34



Patients at risk

NeoCT	1220	972	770	659	585	510	403	284	201	140	92
Control	1213	922	705	608	527	448	338	241	171	116	77

EAU-Leitlinie:
Benefit von 5-8%

Worauf basiert die derzeitige Leitlinienempfehlung?

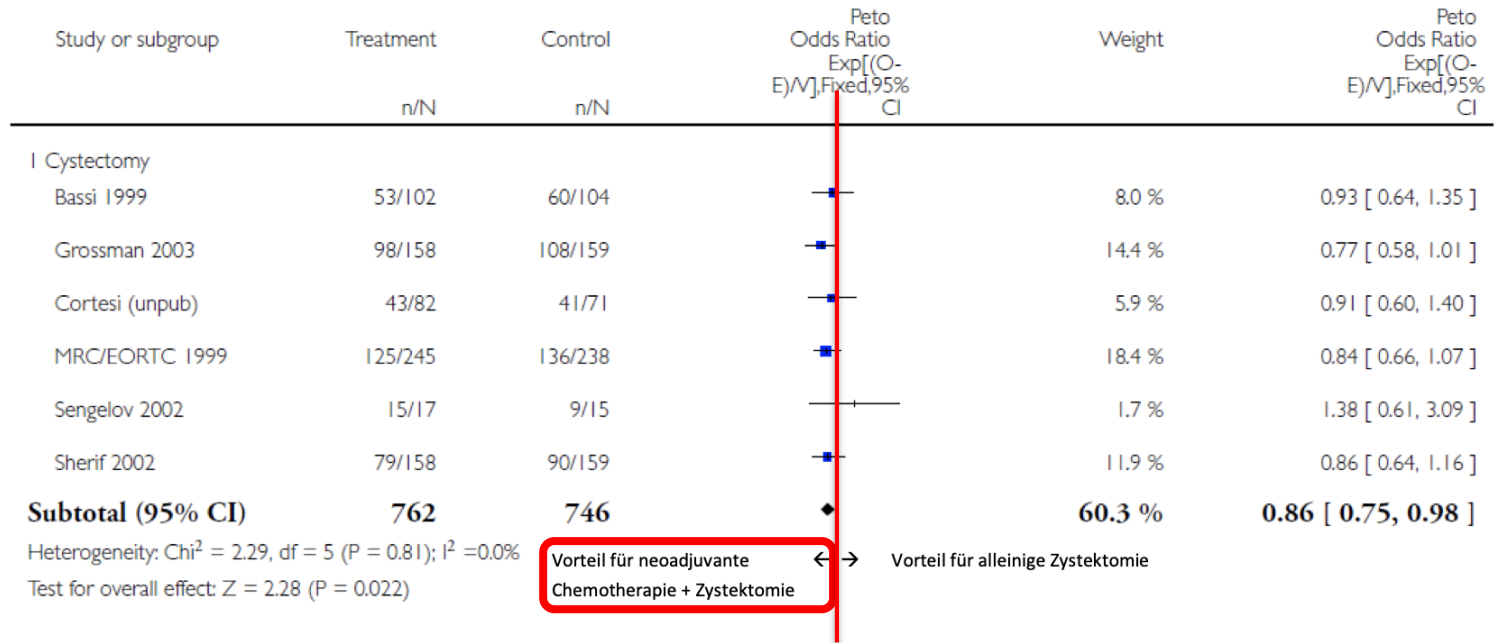


Abbildung 7: Gesamt mortalität Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + Zystektomie vs. alleinige Zystektomie (fixed effects model) ⁹

Summary of evidence	LE
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy improves OS (5–8% at five years). „5-J-ÜLR: + 5-8%“	1a
Neoadjuvant treatment may have a major impact on OS in patients who achieve ypT0 or ≤ ypT2. „großer Einfluss auf Gesamtüberleben“	2a

Recommendations	Strength rating
If eligible for cisplatin-based chemotherapy, offer neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with muscle-invasive bladder cancer (T2-T4a, cN0 M0). „platin-basierte Chemo ab Stadium T2“	Strong

Quelle:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
ISBN 978-94-92671-16-5.

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) sollen <u>über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie</u> unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation <u>aufgeklärt werden.</u>
	Konsens

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Level of Evidence B	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.

Level of Evidence
1++

Quelle:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):
S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms,
Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/0380L

Neoadjuvante Chemotherapie in der praktischen Umsetzung



1.

Bei ca. 12% von 5000 Zystektomien pro Jahr in Europa wird eine neoadjuvante Chemotherapie

2.

erwogen.

Burger et al., Eur Urol 2012

Zahlen oben von 2012,
aktuell Anstieg auf ca. 20 % (durch Kontrollgruppen der Immuntherapie)

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	
Level of Evidence 1-	Primärrecherche: [963, 964] „Cisplatin-haltig“	
	Starker Konsens	

9.13.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD- MVAC . Die Toxizität von HD- MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC , aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.	
	Primärrecherche: [4, 931, 965]	
	Starker Konsens „ddMVAC und Gem/Cis wirken ähnlich“	

Journal of Clinical Oncology® 2022 Jun 20;40(18):2013-2022.

Volume 40, Issue 18

original reports

Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Aloxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial

Christian Pfister, MD, PhD^{1,2}; Gwenaëlle Gravis, MD³; Aude Fléchon, MD⁴; Christine Chevreau, MD⁵; Hakim Mahammed, MD⁶; Brigitte Laguerre, MD⁷; Aline Guillot, MD⁸; Florence Joly, MD, PhD⁹; Michel Soulié, MD, PhD¹⁰; Yves Allory, MD, PhD¹¹; Valentin Harter, MSc¹²; and Stéphane Culine, MD, PhD¹³; for the VESPER Trial Investigators

Gem/Cis – MVAC - ddMVAC



Gem/Cis

Tag 1

Gemcitabine 1250 mg/m²

Cisplatin 70 mg/m²

Tag 8

Gemcitabine 1250 mg/m²

Alle 3 Wochen, 4 Zyklen

MVAC

Tag 1

Methotrexat 30 mg/m²

Tag 2

Vinblastin 3 mg/m²

Cisplatin 70 mg/m²

Doxorubicin 30 mg/m²

Tag 8 und 15

Vinblastin 3 mg/m²

Methotrexat 30 mg/m²

Alle 3 Wochen, 4 Zyklen

dd-MVAC

Tag 1

Methotrexat 30 mg/m²

Tag 2

Vinblastin 3 mg/m²

Cisplatin 70 mg/m²

Doxorubicin 30 mg/m²

Tag 3-9

GCSF

Alle 2 Wochen, 6 Zyklen

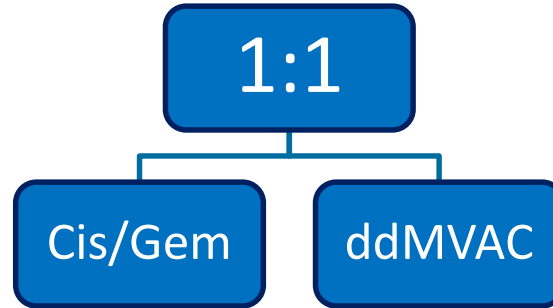
Einschluss

Primärer Blasen-tumor
Muskelinvasives
Urothelkarzinom

Neoadjuvanz:
cT2, cT3, or cT4a N0 M0

Adjuvanz:
pT3 or pT4 or pN1 and M0

Keine vorherige
Chemotherapie
GFR >50 mL/min



Outcome

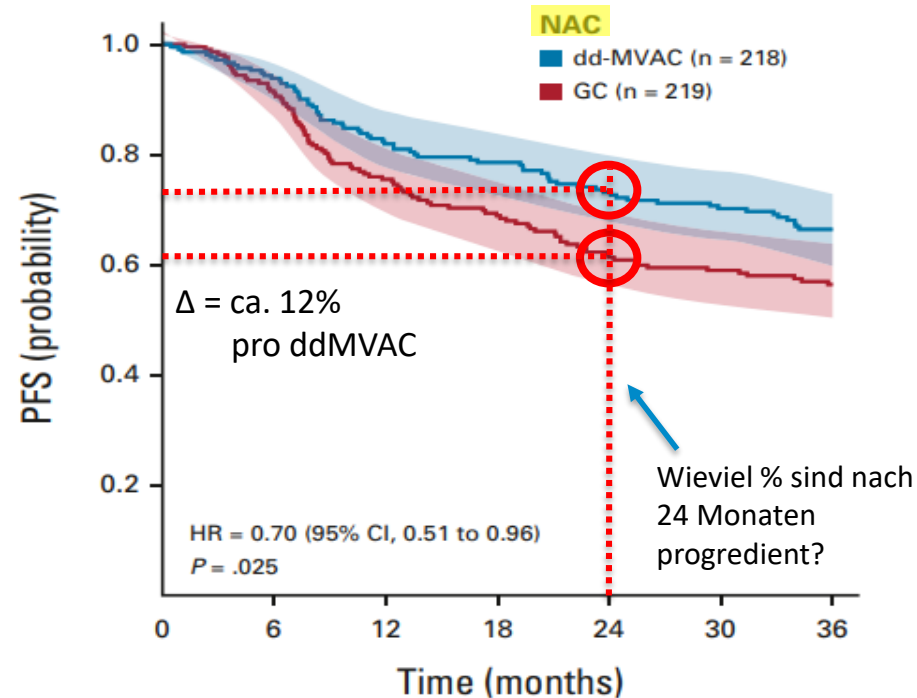
Progressionsfreiheit

Gesamtüberleben

Therapieansprechen

Toxizität

Progressionsfreiheit nach neoadjuvanter Chemotherapie

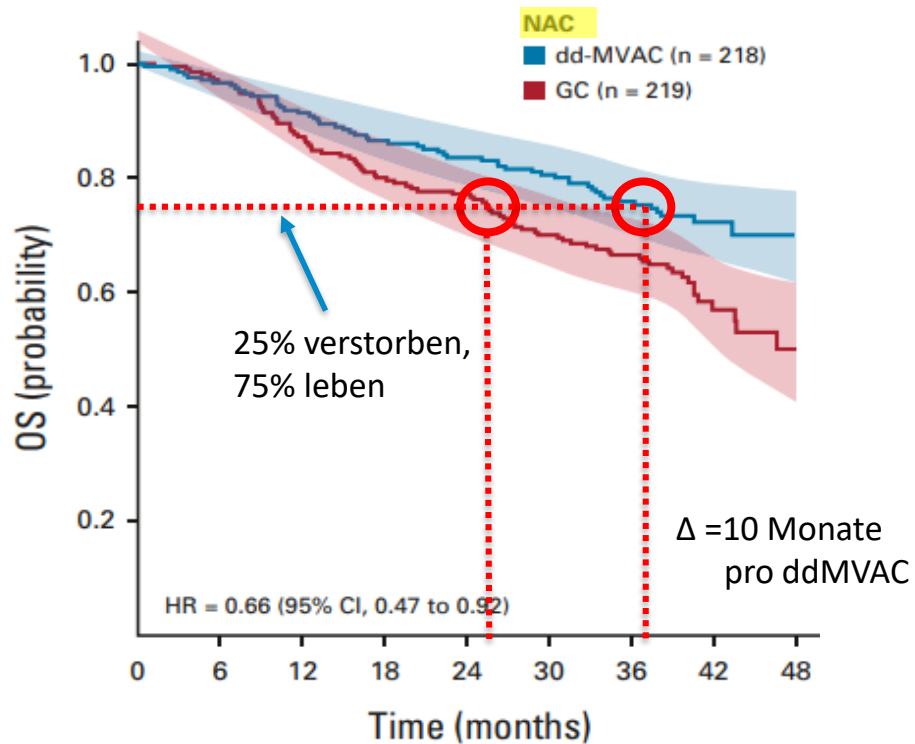


No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36
dd-MVAC	218	199	172	162	150	141	112
GC	219	195	161	147	131	122	106

- Progression nach 2 Jahren netto ca. 12 % weniger
- Statistisch Reduktion der Progression um 30 %

Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Chemotherapie



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
dd-MVAC	218	204	190	178	170	162	135	46	23
GC	219	206	184	169	163	145	128	41	14

- Überleben (75/25) netto ca. 10 Monate länger
- Statistisch Reduktion der Mortalität um 34 %

Characteristic	GC (n = 245)	dd-MVAC (n = 248)
Cystectomy (NAC only), No. (%)		
Not performed	21 (9.6)	19 (8.7)
Performed	198 (90)	199 (91)

Pathologisches Ansprechen (NAC + Zystektomie), n(%)

ypT0 N0	pT0/nicht mehr muskulinvasiv	71 (36)	50 vs. 63 %	84 (42)
ypTis, Ta, or T1, and ypN0		27 (14)		42 (21)
ypT2 N0	weiterhin muskulinvasiv/N+	26 (13)	50 vs. 36 %	28 (14)
≥ ypT3 or ypN+		73 (37)		43 (22)
Uncertain staging		1		2

Grad ≥ 3 Toxizität



	GC (n = 245)	dd-MVAC (n = 248)	p value
Anemia	19 (7.8%)	54 (22%)	<0.0001
Neutropenia	113 (46%)	97 (39%)	0.14
Febrile neutropenia	6 (2.4%)	16 (6.5%)	0.053
Thrombopenia	41 (17%)	49 (20%)	0.5
At least one grade ≥ 3 hematological toxicity	134 (55%)	129 (52%)	0.6

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; dd-MVAC = dose-dense methotrexate, vinorelbine, doxorubicin, and cisplatin; GC = gemcitabine and cisplatin.

Data are presented as frequency (percentage). The GC and dd-MVAC groups are compared with a chi-square test. A p value of <0.05 would assume a statistical difference between groups.

	GC (n = 245)	dd-MVAC (n = 248)	p value
Nausea/vomiting	7 (2.9%)	24 (9.7%)	0.003
Diarrhea	2 (0.81%)	3 (1.2%)	-
Asthenia	10 (4.1%)	35 (14%)	<0.001
Cardiovascular	17 (6.9%)	16 (6.5%)	>0.9
Kidney	13 (5.3%)	15 (6.0%)	0.9
Liver	13 (5.3%)	7 (2.8%)	0.2
Neuropathy	0	2 (0.81%)	-

- mehr Anämien (22 vs. 8%)
- mehr Asthenie und Übelkeit (14 vs. 4% bzw. 9 vs. 3%)
- ähnlich viele Neutropenien (39 vs. 46%)

Wird das in die Leitlinie eingehen?



Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in [Tabelle 3](#) aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Wie kann eine zukünftige Leitlinie aussehen?



9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Level of Evidence A/B	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom sollen/sollten eine Kombinationschemotherapie nach dem dd-MVAC Schema erhalten
Level of Evidence 1 +/- Quality of Evidence nach GRADE moderat	Quellen: [881]
	Konsens



3

Adjuvanz



Diagnose:
Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC)

Neoadjuvante Vortherapie

MVAC
Gem/Cis

Keine Vortherapie

Radikale Resektion

Zystektomie mit
Lymphadenektomie



Trotz aller kurativen Bemühungen **erleiden etwa 50 % der Patient:innen** mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) **ein Rezidiv⁴**

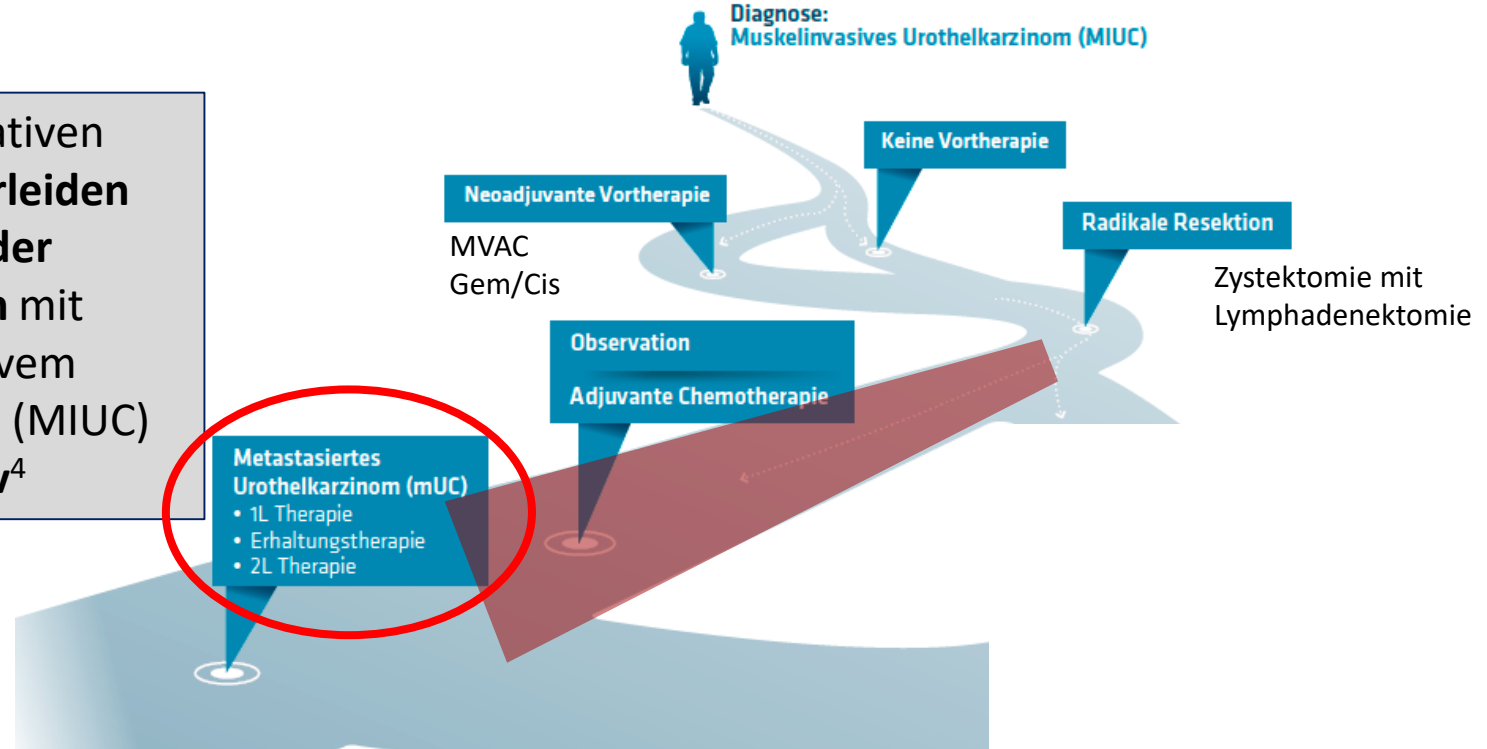
*PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen) # vs. Placebo

1. Bajorin DF et al. N Engl J Med, 2021; 384: 2102–2114
2. Galsky MD et al. SUO, 2021; Presentation #1514
3. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand
4. Gartrell BA et al. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2013; 18: 477–494.



Diagnose:
Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC)

Trotz aller kurativen Bemühungen **erleiden etwa 50 % der Patient:innen** mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) ein **Rezidiv⁴**



*PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen) # vs. Placebo

1. Bajorin DF et al. N Engl J Med, 2021; 384: 2102–2114
2. Galsky MD et al. SUO, 2021; Presentation #1514
3. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand
4. Gartrell BA et al. Expert Opin Emerg Drugs, 2013; 18: 477–494.

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ($\geq pT3$) und/oder $pN+$ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.
	Konsens

nach neoadjuvanter
Chemo auch ab ypT2

„soll“ !!!

Adjuvanz nach Zystektomie

Platinhaltige Chemotherapie



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

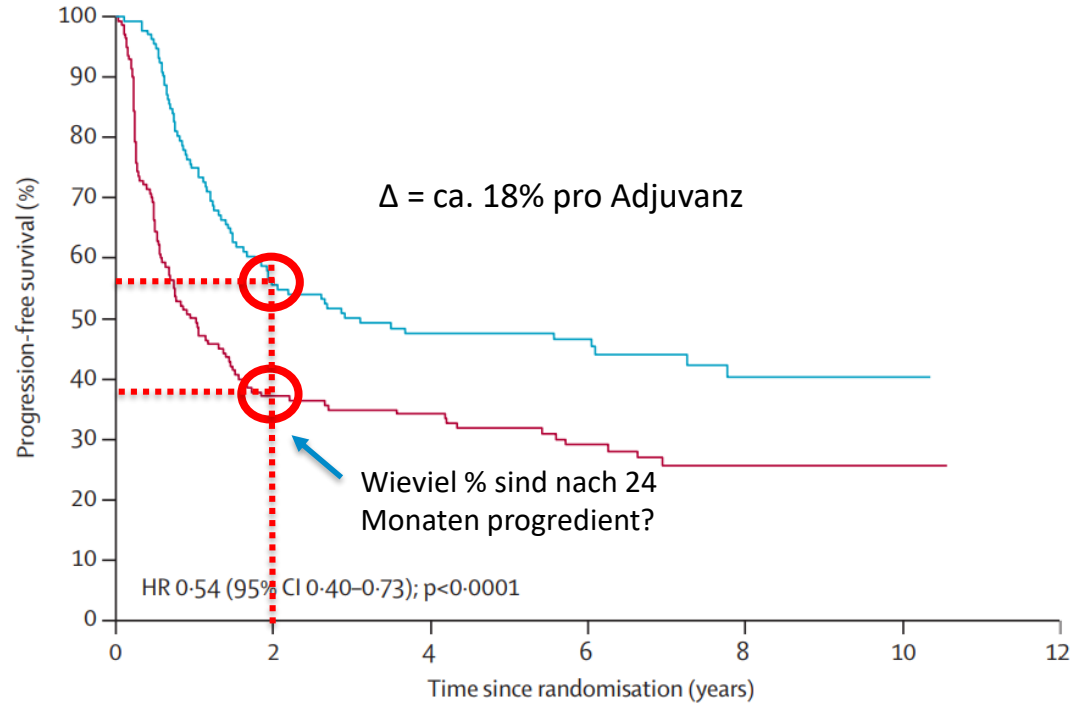
Medizin ist unsere Berufung.

Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial

Corina N Sternberg, Iwona Skoneczna, J Martijn Kerst, Peter Albers, Sophie D Fossa, Mads Agerbaek, Herlinde Dumez, Maria de Santis, Christine Théodore, Michael G Leahy, John D Chester, Antony Verbaeys, Gedske Daugaard, Lori Wood, J Alfred Witjes, Ronald de Wit, Lionel Geoffrois, Lisa Sengelov, George Thalmann, Danielle Charpentier, Frédéric Rolland, Laurent Mignot, Santhanam Sundar, Paul Symonds, John Graham, Florence Joly, Sandrine Marreaud, Laurence Collette, Richard Sylvester, for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group, Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales, National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, and German Association of Urologic Oncology (AUG)

Lancet Oncol 2015; 16: 76–86

- Progression nach 2 Jahren netto ca. 18 % weniger
- Statistisch Reduktion der Progression um 46 %

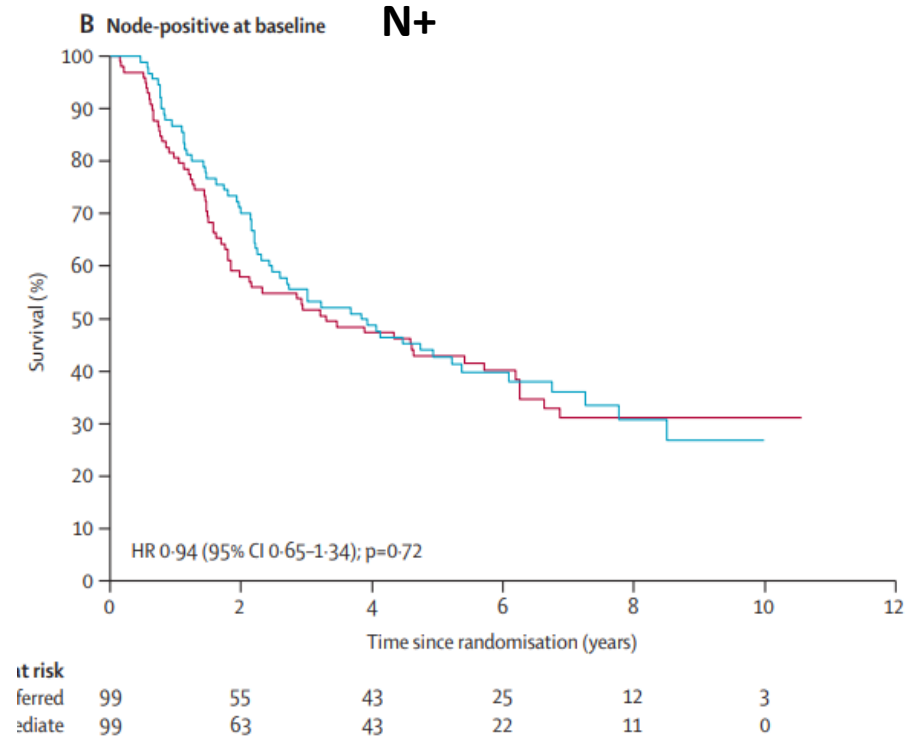
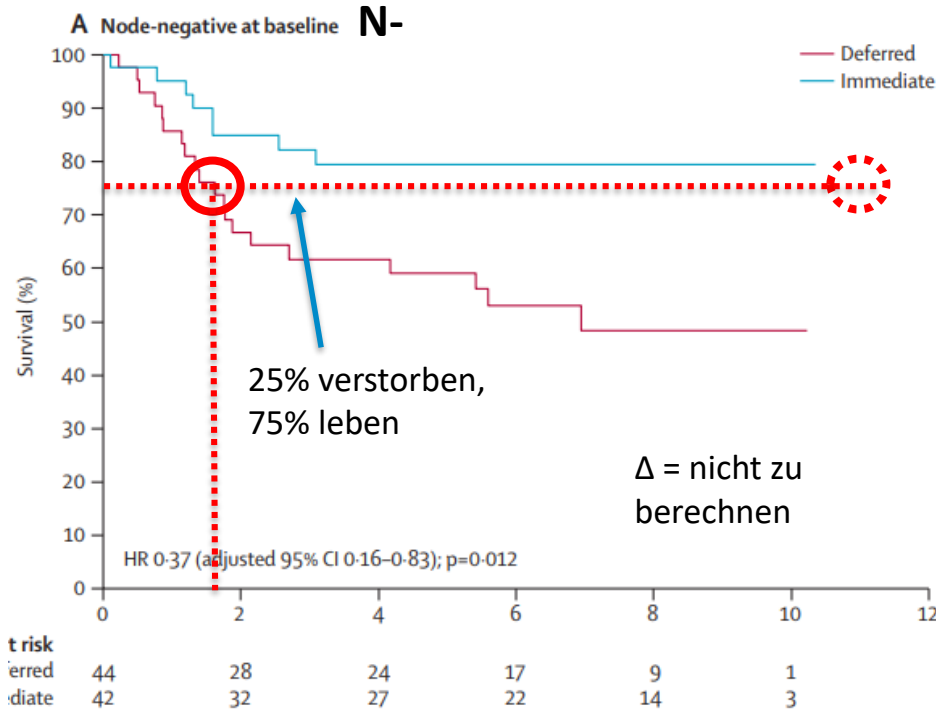


Number at risk

Deferred	143	51	45	31	18	4
Immediate	141	71	57	40	21	3

Adjuvanz nach Zystektomie

Platinhaltige Chemotherapie



Sternberg et al. Lancet Oncol 2015; 16:76-86

Adjuvanz nach Zystektomie

Platinhaltige Chemotherapie



A Overall survival

Age (years)

≤60

>60

Gender

Male patients

Female patients

T category

pT1T2

pT3

pT4

pN category

pN-

pN+

Number of dissected nodes

N- <15

N- ≥15

N+

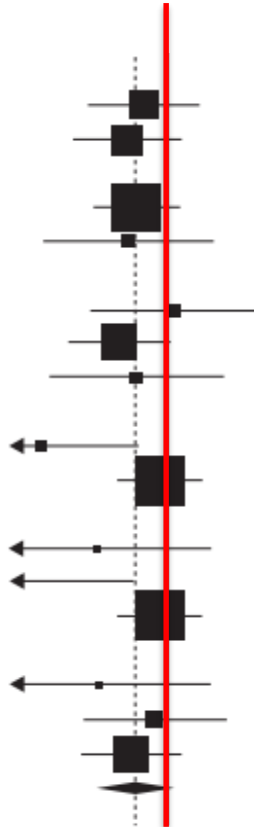
Time from cystectomy

≤30

31-60

>60

Total



B Progression-free survival

Age (years)

≤60

>60

Gender

Male patients

Female patients

T category

pT1T2

pT3

pT4

pN category

pN-

pN+

Number of dissected nodes

N- <15

N- ≥15

N+

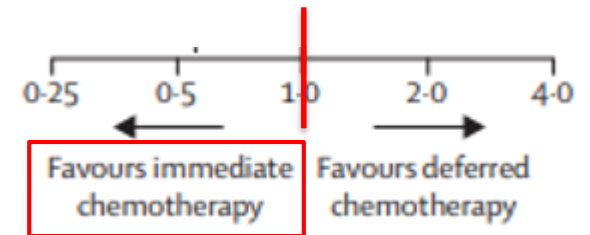
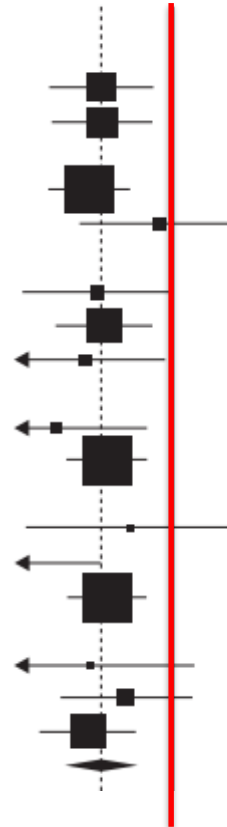
Time from cystectomy to r.

≤30

31-60

>60

Total



Nivolumab in der Adjuvanz

CheckMate 274 - Studiendesign



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

N = 709

Key inclusion criteria

- Patients with ypT2-ypT4a or ypN+ MIUC who had neoadjuvant cisplatin chemotherapy
- Patients with pT3-pT4a or pN+ MIUC without prior neoadjuvant cisplatin chemotherapy and not eligible/refuse adjuvant cisplatin chemotherapy
- Radical surgery within the past 120 days
- Disease-free status within 4 weeks of dosing

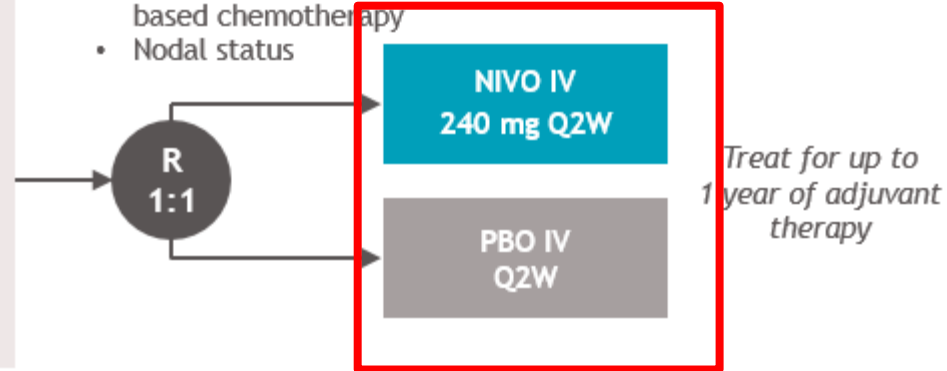
Minimum follow-up, 5.9 months

Median follow-up in ITT population, 20.9 months (NIVO) and 19.5 months (PBO)

Zulassung in der Adjuvanz nur bei
PDL1-Expression von $\geq 1\%$

Stratification factors

- PD-L1 status ($<1\%$ vs $\geq 1\%$)^a
- Prior neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy
- Nodal status



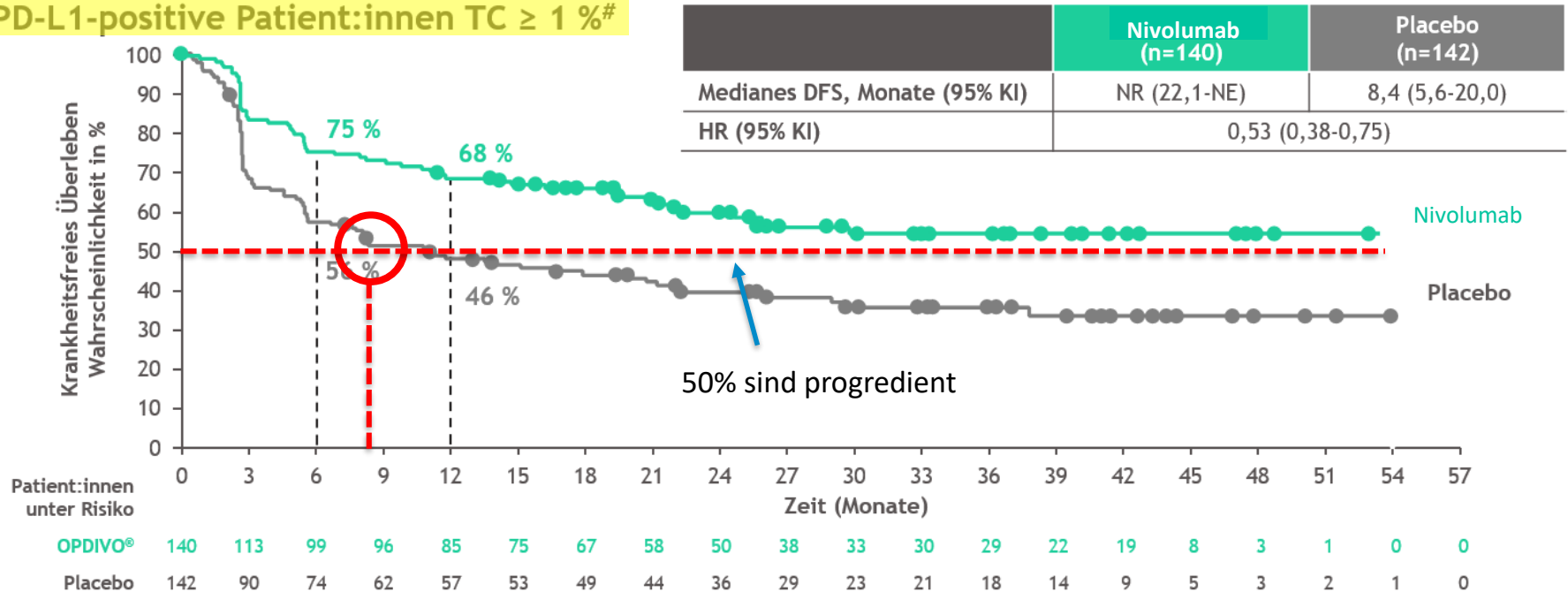
Primary endpoints: DFS in ITT population and DFS in all randomized patients with tumor PD-L1 $\geq 1\%$
Secondary endpoints: NUTRF5, DSS, and OS^b
Exploratory endpoints included: DMFS, safety, HRQoL

Nivolumab in der Adjuvanz

CheckMate 274 – krankheitsfreies Überleben



PD-L1-positive Patient:innen TC ≥ 1 %[#]



* vs. Placebo; # PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen).

Follow-up für PD-L1-positive Patient:innenpopulation: Minimales Follow-up: 11,4 Monate; Medianes Follow-up: 25,5 Monate für OPDIVO®, 22,4 Monate für Placebo.

DFS = Krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; NE = not estimable; NR = not reached. 1. Galsky MD, et al. *SUO*, 2021; Präsentation 1514.

Nivolumab in der Adjuvanz

CheckMate 274 – Subgruppenanalyse



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

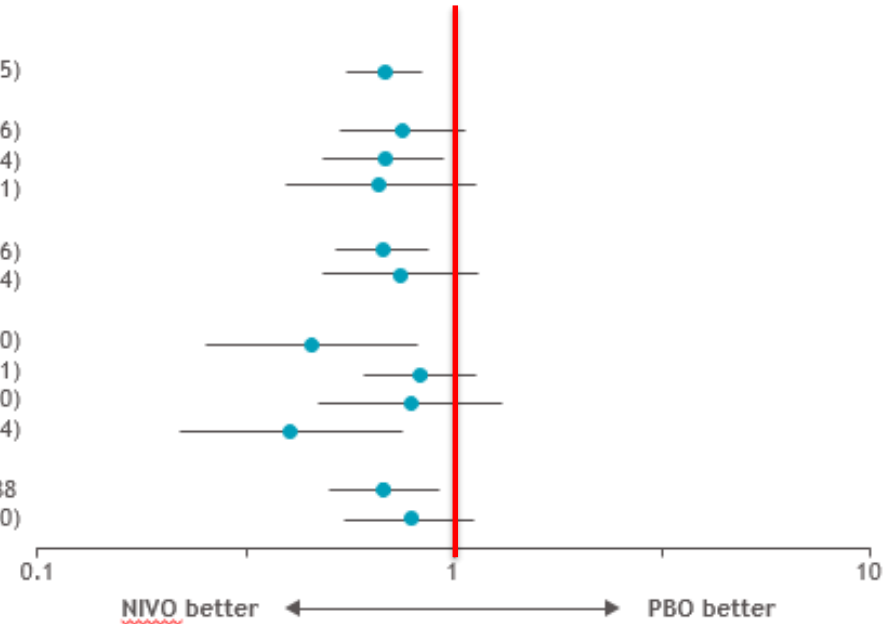
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Subgroup	Nivolumab <i>no. of events/ no. of patients</i>	Placebo <i>no. of events/ no. of patients</i>	HR (95% CI)
Overall	166/353	203/356	0.70 (0.57-0.85)
Age			
< 65 years	71/155	69/136	0.76 (0.54-1.06)
≥ 65 and < 75 years	63/131	100/164	0.68 (0.49-0.94)
≥ 75 years	32/67	34/56	0.67 (0.40-1.11)
Sex			
Male	122/265	155/275	0.68 (0.53-0.86)
Female	44/88	48/81	0.75 (0.49-1.14)
Region			
US	25/49	36/53	0.45 (0.26-0.80)
Europe	85/170	96/171	0.83 (0.61-1.11)
Asia	35/80	34/74	0.78 (0.47-1.30)
Rest of world	21/54	37/58	0.41 (0.22-0.74)
Baseline ECOG PS			
0	101/224	125/221	0.67 (0.52-0.88)
1	64/122	71/125	0.78 (0.55-1.10)





UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

4

Metastasiertes Urothelkarzinom

Entscheidungsbaum



Periphere
Neuropathie
≥ Grad 2

ECOG
≥ Grad 2

Nierenfunktion,
GFR ≤ 60

Herzinsuffizienz
≥ NYHA III

Hörverlust
≥ Grad 2

Nierenfunktion,
GFR 40-60

Cisplatin-fit

Cislatin-unfit

Platin-unfit

Cisplatin-haltige Chemo
„splitting dose bei GFR 40-60

Carboplatin-haltige Chemo

PD-L1 positiv!
Atezolizumab (IC ≥ 5%)

Pembrolizumab (CPS ≥ 10%)

Best-supportive-care

First line

CR – PR – SD

PD

PD

CR – PR – SD

Avelumab-Erhaltung

Avelumab-Erhaltung

Folgelinien

Vinflunin
Gem/Cis
Enfortumab Vedotin

Atezolizumab
Nivolumab
Pembrolizumab

Vinflunin
Gem/Carbo
Enfortumab Vedotin

Vinflunin
BSC

Enfortumab Vedotin/Erdafitinib bei FGFR+

Chemotherapie in der Erstlinie

Cisplatin/Gemcitabine



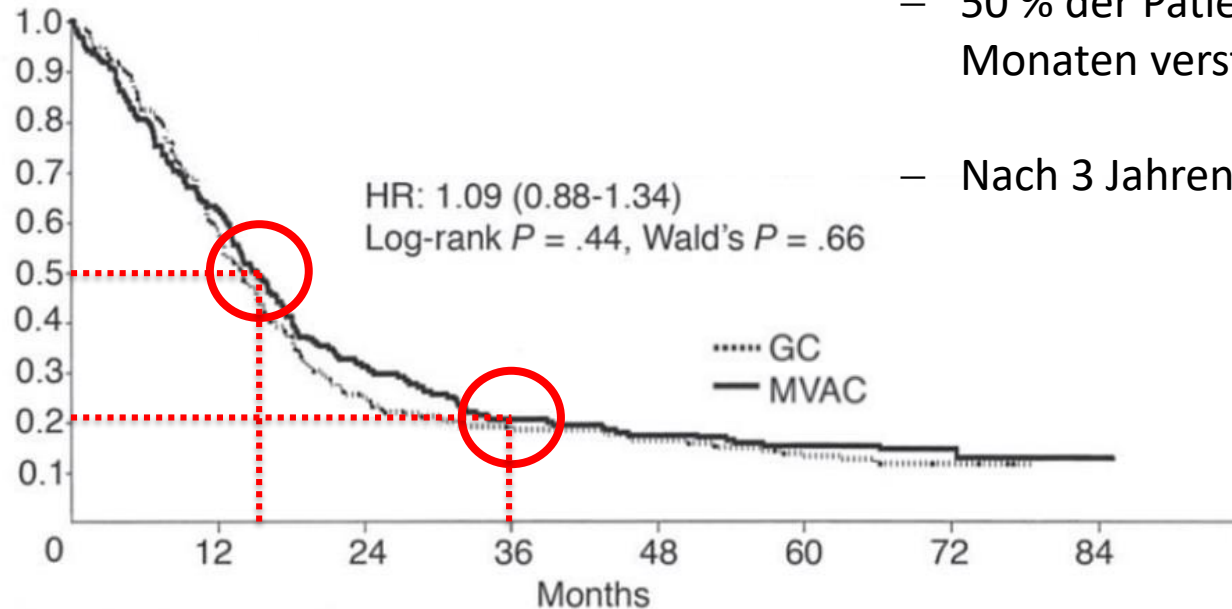
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

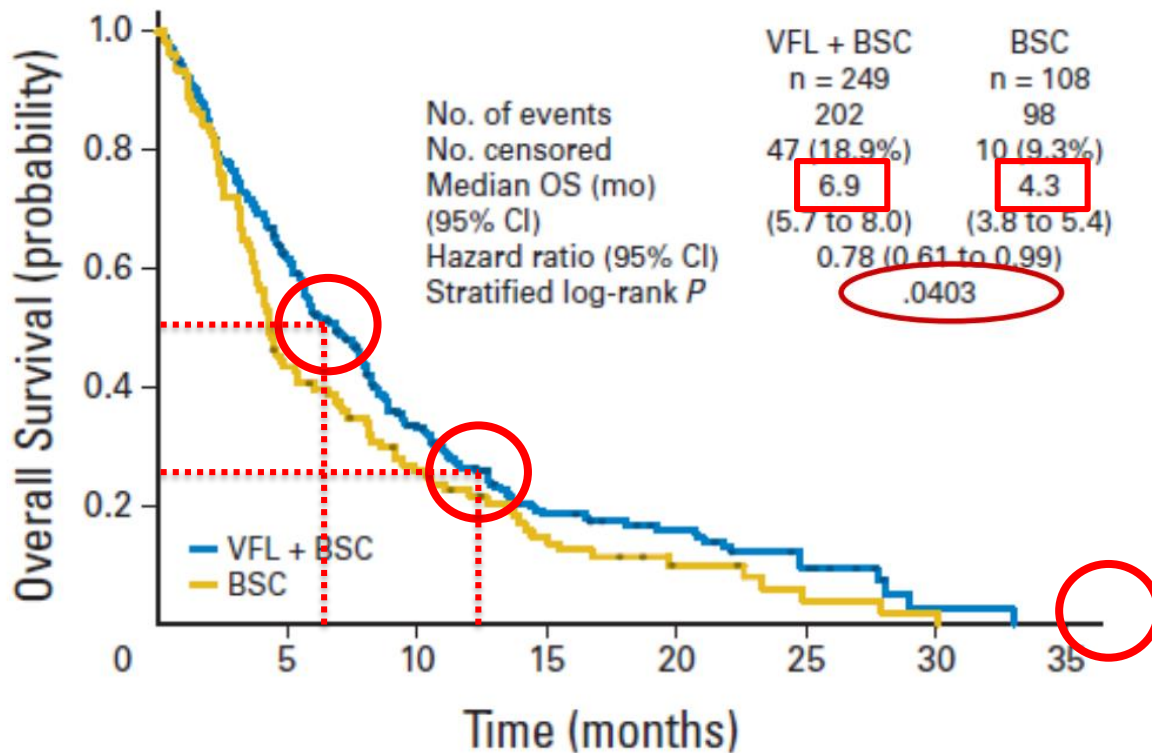
Medizin ist unsere Berufung.



- 50 % der Patienten sind nach 14 Monaten verstorben
- Nach 3 Jahren leben nach ca. 20 %

ORR: 49 %
OS: 14,0 mo

*Von der Maase et al.
2000/2005*



- 50 % der Patienten sind nach 7 Monaten verstorben
- Nach 1 Jahr leben nur noch 25 %
- Nach 3 Jahren sind alle Patienten verstorben

Bellmunt, 2009

Cisplatin-unfit

Was bedeutet das?



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

☛ Cisplatin-ungeeignet:

1. Niereninsuffizienz – GFR < 60 ml/min
2. ECOG 2
3. Hörverlust Grad 2 (= -40-60%)
4. Periphere Neuropathie Grad 2 (moderate, mäßige Schmerzen, Schwäche, Parästhesien)
5. Herzinsuffizienz NYHA III (starke Einschränkung der Belastbarkeit, in Ruhe beschwerdefrei)

Carboplatin



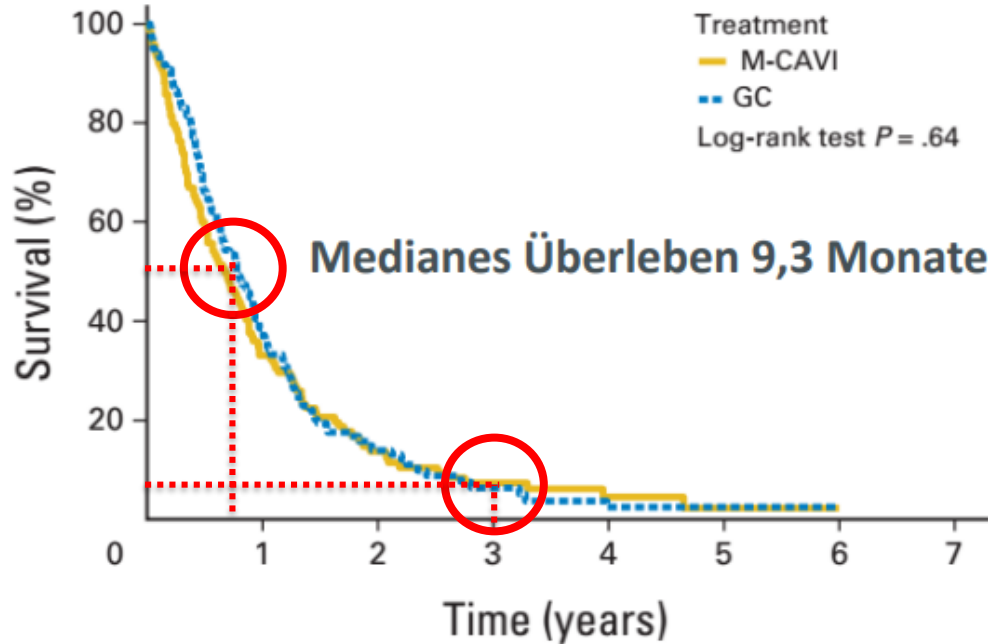
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Cisplatin zum Vgl.

ORR: 36 %
OS: 9,3 mo

ORR: 49 %
OS: 14,0 mo

Treatment	O	N	No. at risk					
M-CAVI	108	119	37	13	7	3	1	1
GC	110	119	44	15	5	2	2	1

De Santis, 2012



Advance of
the year

Immun-
therapy 2.0

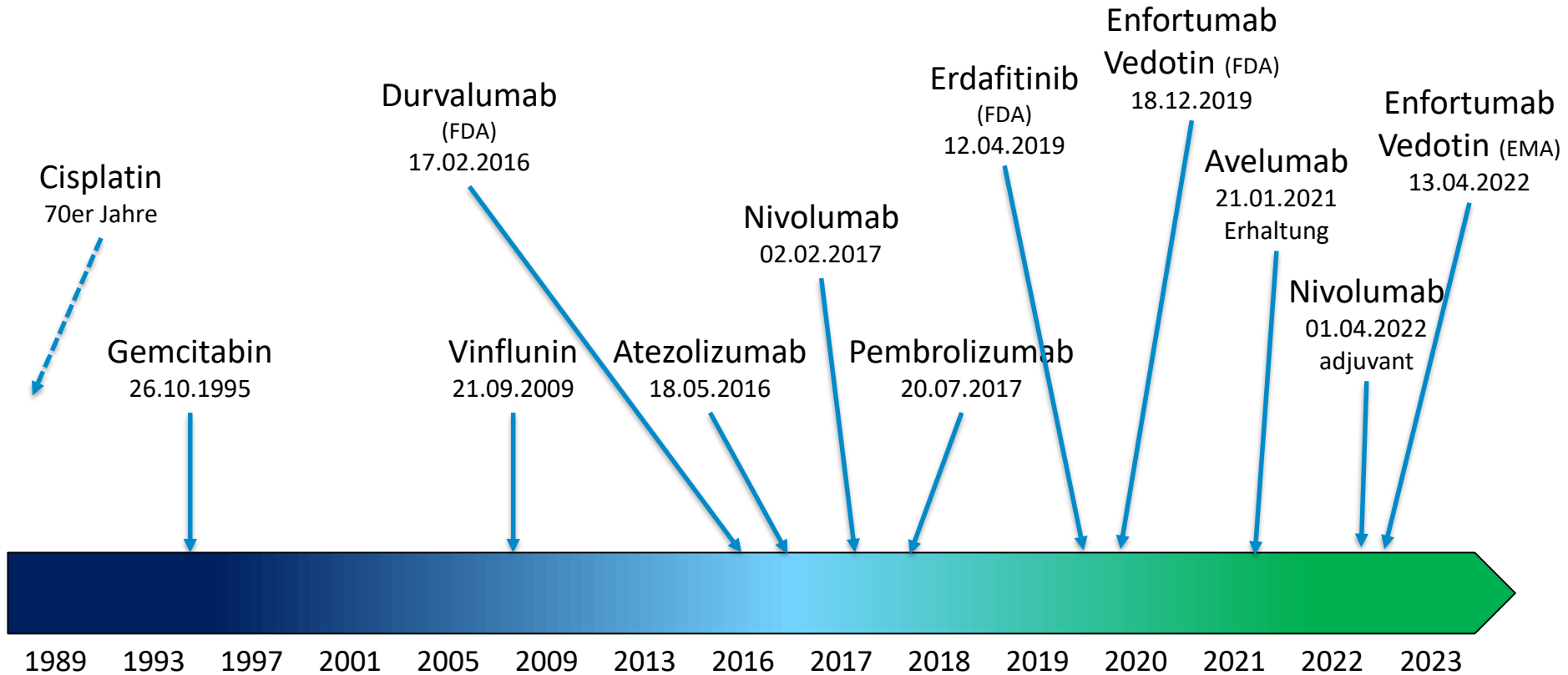
Entwicklung bis 2022



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



Zulassung beim Urothelkarzinom

Immuntherapie 2.0



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Avelumab
1st Line – Cisplatin unfit	X	PD-L1 ≥ 10 CPS ✓	PD-L1 ≥ 5 IC ✓	X
2nd Line – Cisplatin unfit	✓	✓	✓	X
Erhaltung	X	X	X	✓
Adjuvanz	✓	X	X	X

CPS = kombinierter positiver Score = Anteil der PD-L1-positiven Tumorzellen

IC = Immunzell-Score = Flächenanteil der durch PD-L1-positive Immunzellen besetzt ist

- ☛ Monoklonaler Antikörper gegen PD-L1
- ☛ Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie
- ☛ Alternativ als first-line bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. (bei PD-L1 \geq 5 IC)
- ☛ intravenöse, 1200 mg alle 3 Wochen

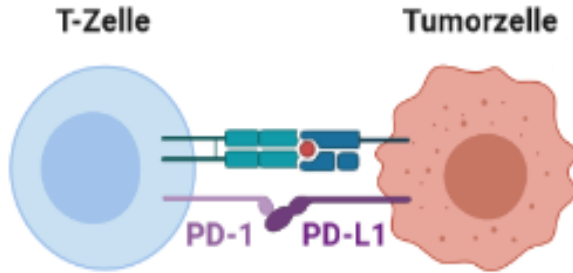
Atezolizumab



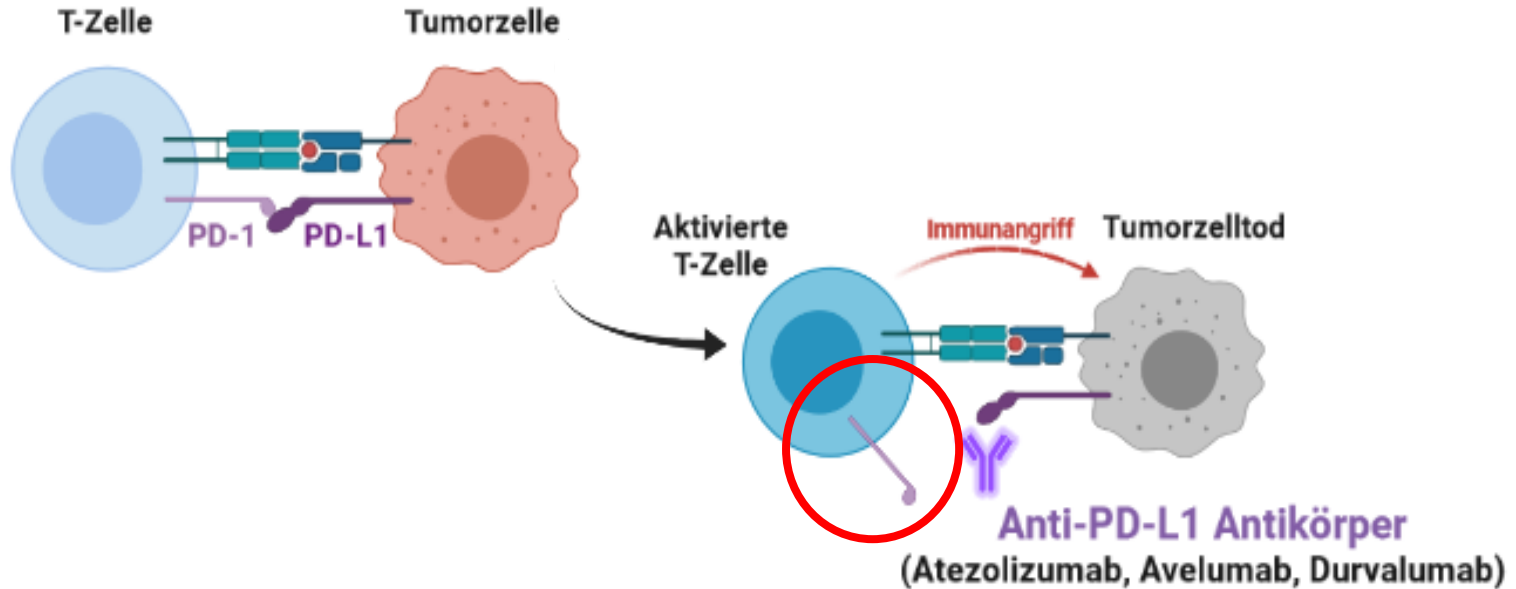
UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



www.gelbe-liste.de



Atezolizumab

IMvigor 130-Studie



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Einschlusskriterien

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (n = 1200)
- Keine vorherige systemische Therapie bei metastasierter Erkrankung
- 1L Platin-geeignet: Cisplatin oder Carboplatin
- ECOG PS \leq 2

Stratifizierung

- PD-L1-Status (IC0 vs. IC1 vs. IC2/3)
- Bajorin-Risikofaktor-Score* (0 vs. 1 vs 2. und/oder Patienten mit Lebermetastasen)
- Chemo-Wahl durch Studienarzt (Cisplatin + Gem oder Carboplatin + Gem)

R
(1:1:1)

Arm
A

Atezolizumab + Platin/Gemcitabin
(n = 451)

Arm
B

Atezolizumab Monotherapie
(n = 400)

Arm
C

Placebo + Platin/Gemcitabin
(n = 362)

- Koprimary Endpunkte: PFS und OS nach Einschätzung des Studienarztes (Arm A vs. C); OS (Arm B vs. C; hierarchischer Ansatz)
- Zentrale, sekundäre Endpunkte: ORR, DoR, PFS, und OS (Arm B vs. C; PD-L1 Untergruppen), Sicherheit

Verträglichkeit Atezo + Plt/Gem

- Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): ca. 34 %
- Therapiebedingte UE, Grad \geq 3: ca. 83 %

Galsky MD et al. Lancet 2020

Atezolizumab

IMvigor 130-Studie – Chemo + Atezo



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

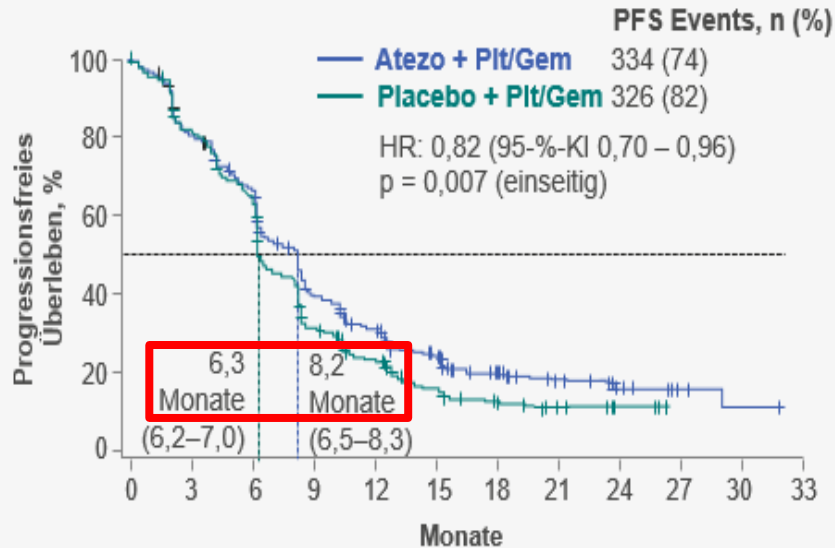
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

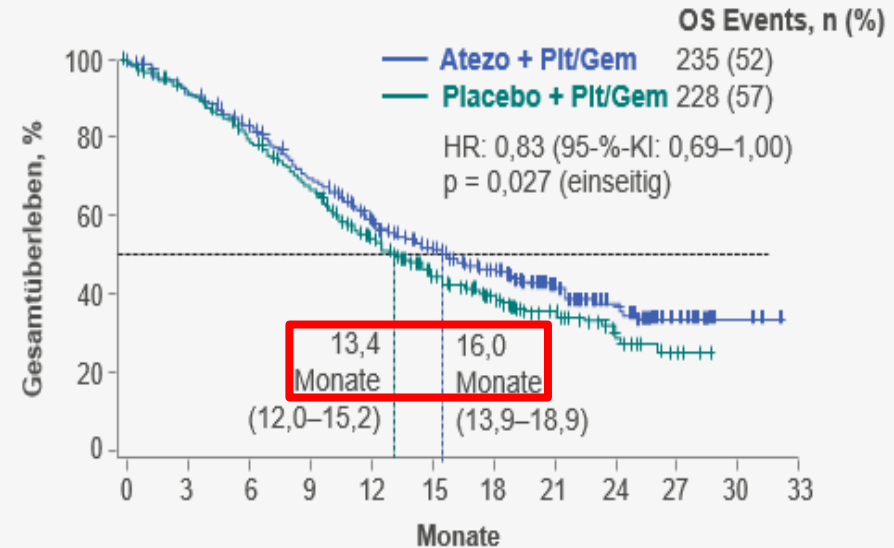
Medizin ist unsere Berufung.

Final PFS (ITT)



Co-primärer Endpunkt PFS erfüllt

Interim OS (ITT)



Co-primärer Endpunkt OS nicht erreicht - entsprechend Statistik-Design

Atezolizumab

IMvigor 130-Studie – Atezo versus Chemo

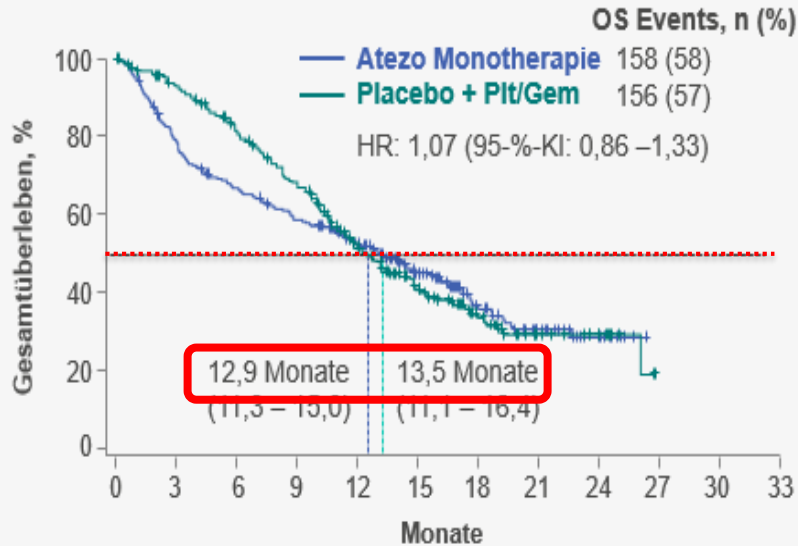


UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät

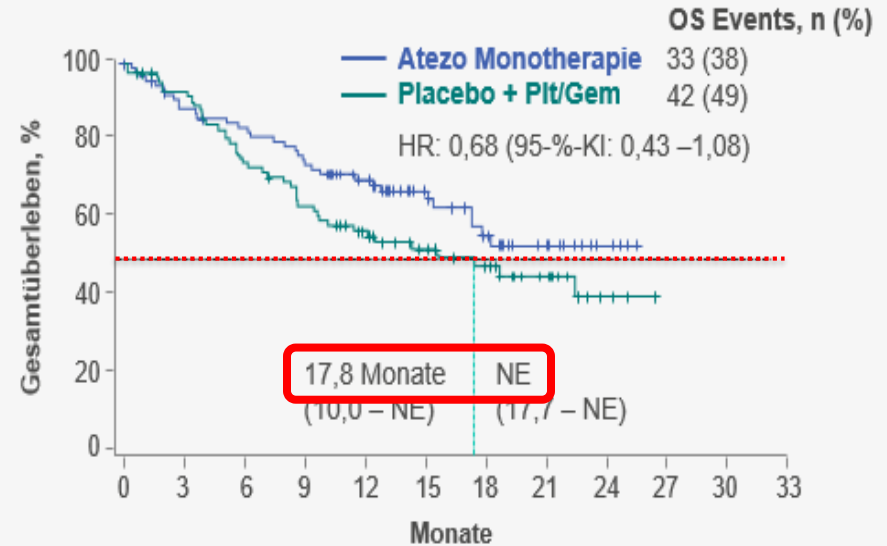


Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

PD-L1 IC0/1



PD-L1 IC2/3



Galsky MD et al. Lancet 2020



- ☛ Monoklonaler Antikörper gegen PD-1
- ☛ Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie
- ☛ Alternativ als first-line bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. (bei PD-1 \geq 10 CPS)
- ☛ intravenös, 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen

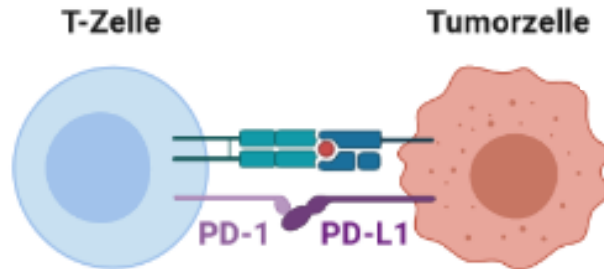
Pembrolizumab



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



www.gelbe-liste.de

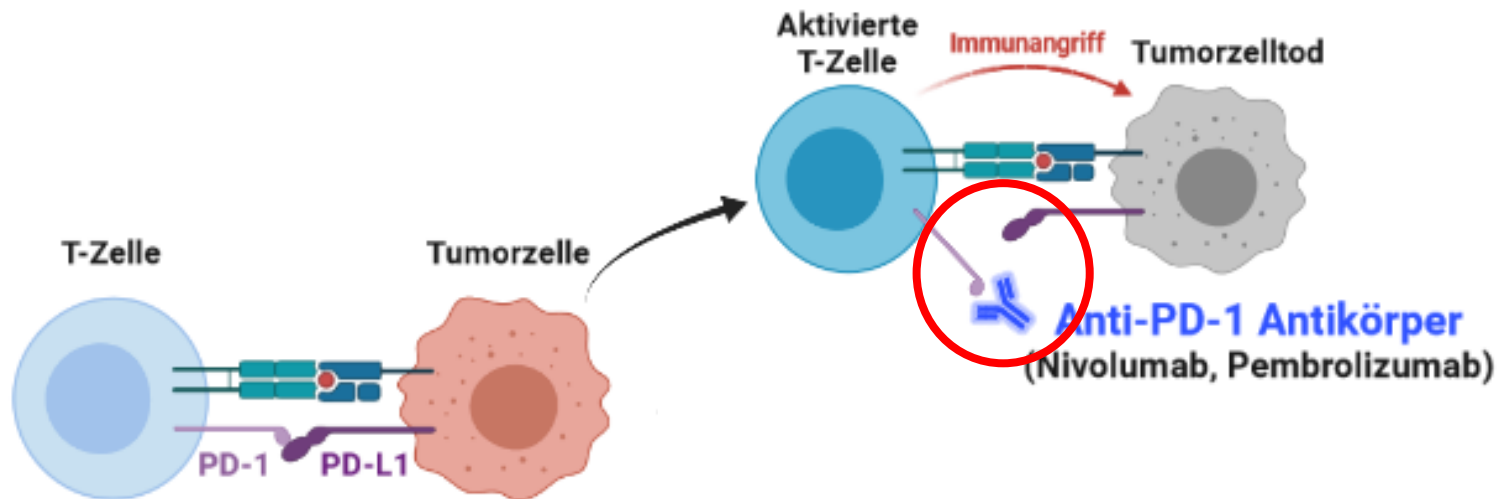
Pembrolizumab



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



www.gelbe-liste.de

Pembrolizumab

KEYNOTE-361



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Einschlusskriterien

- Metastasiertes Urothelkarzinom des Nierenbeckens, der Harnröhre, der Blase oder der Harnröhre
- Lokal fortgeschrittene nicht resektable oder metastasierte Erkrankung
- Keine vorherige systemische Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung
- ECOG PS 0,1 oder 2
- Gewebeprobe zur PD-L1-Bestimmung^a

Stratifizierung

- PD-L1-Expression* (CPS ≥ 10 vs. < 10)
- Platinwahl

R
(1:1:1)

Pembrolizumab 200 mg Q3W +
Gemcitabin 1000 mg/m² +
Cisplatin 70 mg/m² oder Carboplatin
AUC 5 für ≤ 6 Zyklen

Pembrolizumab
200 mg Q3W
für ≤ 29 Zyklen

Pembrolizumab 200 mg Q3W für ≤ 35 Zyklen

Gemcitabin 1000 mg/m² an Tagen 1 und 8 Q3W +
Cisplatin 70 mg/m² oder Carboplatin AUC an Tag 1 Q3W
für ≤ 6 Zyklen

- Duale primäre Endpunkte: PFS pro RECIST 1.1 nach BICR und OS
- Sekundäre Endpunkte: ORR, DCR und DoR entsprechend BICR nach RECIST 1.1, Sicherheit

Alva A et al., ESMO 2020,
Abstr. LBA23

Pembrolizumab

KEYNOTE-361 – Chemo + Pembro



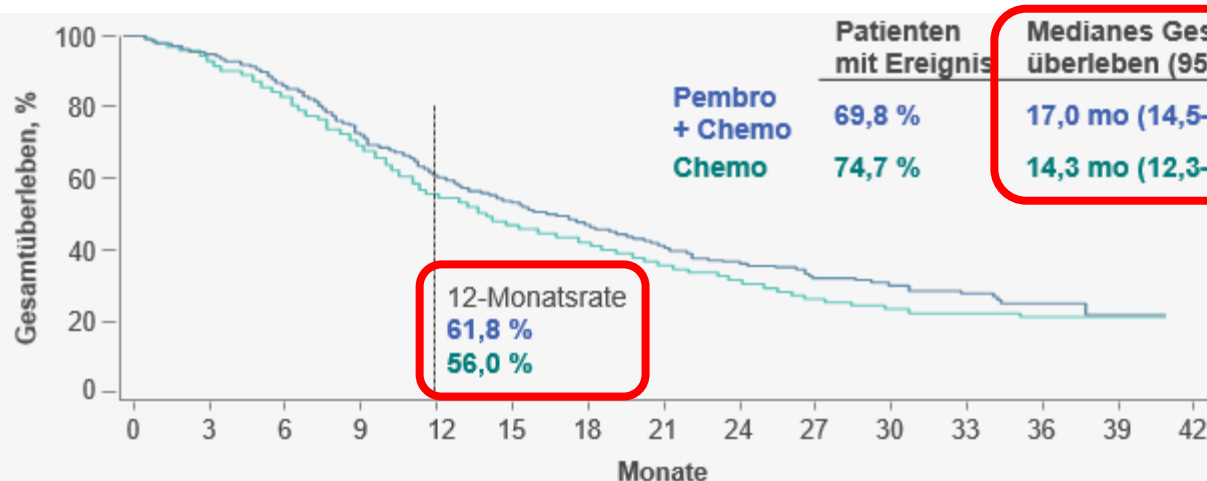
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Patienten mit Ereignis	Medianes Gesamtüberleben (95%-KI)	HR (95%-KI)	P
Pembro + Chemo	17,0 mo (14,5–19,5)	0,86 (0,72–1,02)	0,0407*
Chemo	14,3 mo (12,3–16,7)		

* p-Wert Signifikanzgrenze bei endgültiger Analyse $p \leq 0,0142$. Gemäß dem statistischen Analyseplan wurden keine weiteren formalen statistischen Tests durchgeführt.

Datenabzug: 29. April 2020

Verträglichkeit Pembro + Plt/Gem

- Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): ca. 31 %
- Therapiebedingte UE, Grad ≥ 3 : ca. 87 %

Alva A et al., ESMO 2020,
Abstr. LBA23

Pembrolizumab

KEYNOTE-361- Chemo versus Pembro



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

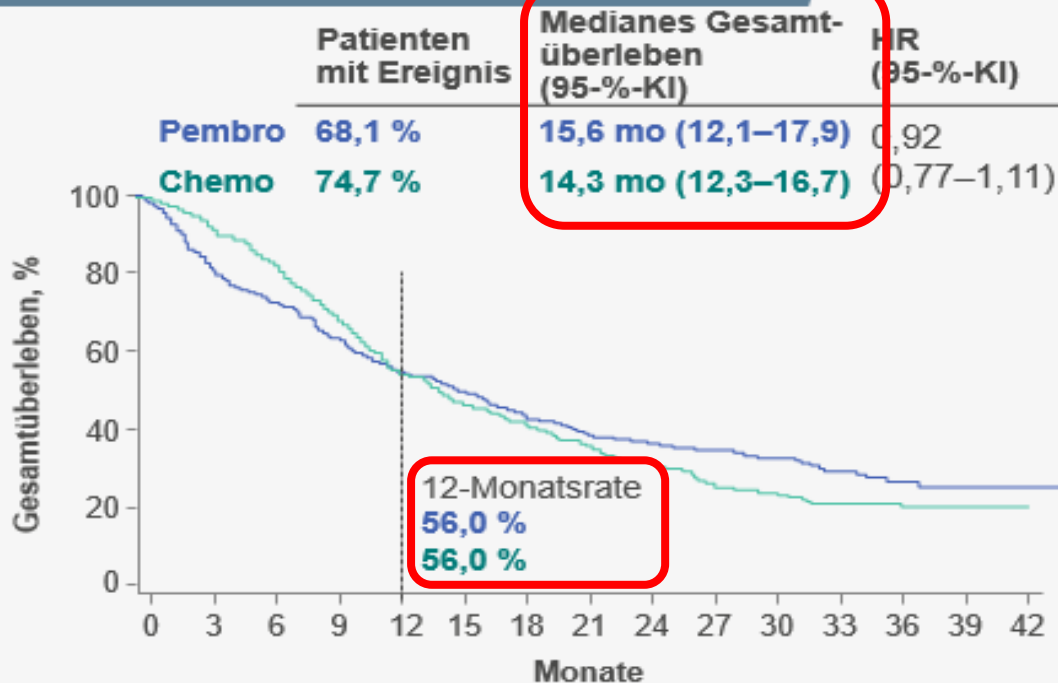
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

OS: Pembro + vs. Chemotherapie,
ITT Population



Alva A et al., ESMO 2020, Abstr. LBA23

Pembrolizumab

KEYNOTE-052 – Monotherapie wenn Platin-unfit



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

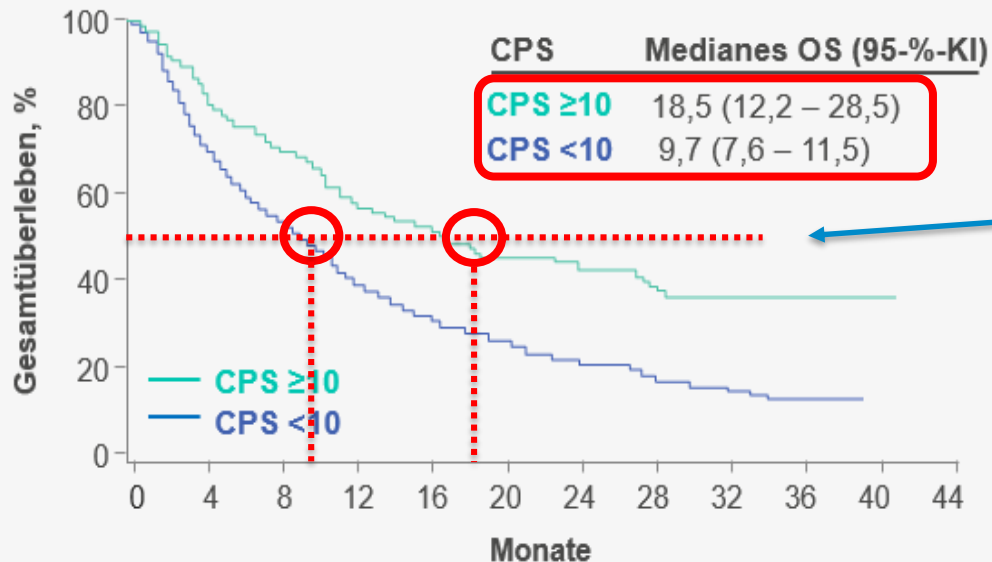
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

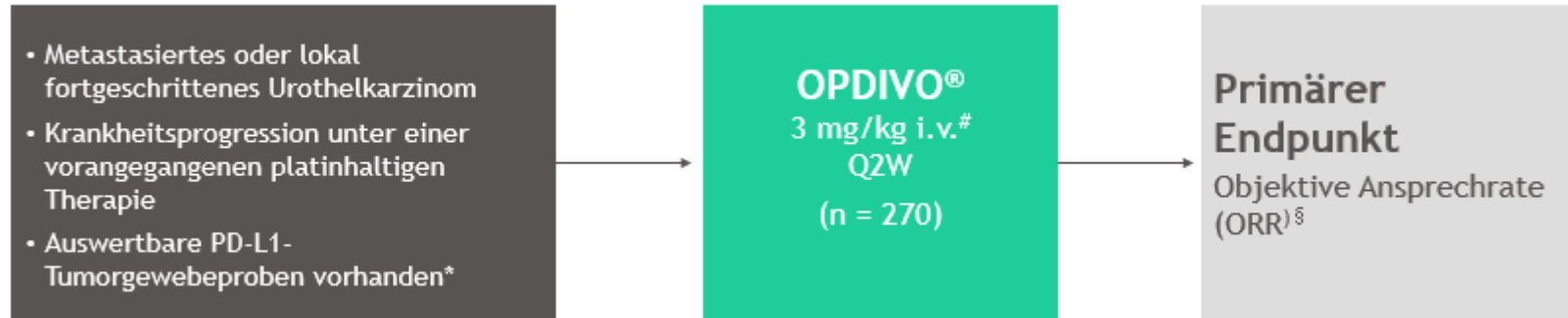
KEYNOTE-052, Phase II, Pembrolizumab



50 % verstorben

$\Delta = 9$ Monate
pro CPS ≥ 10

Balar A et al., Lancet, 2017
Vuky J et al. J Clin Oncol 2020



Einarmige Phase-II-Studie mit 270 Patient:innen

Nivolumab

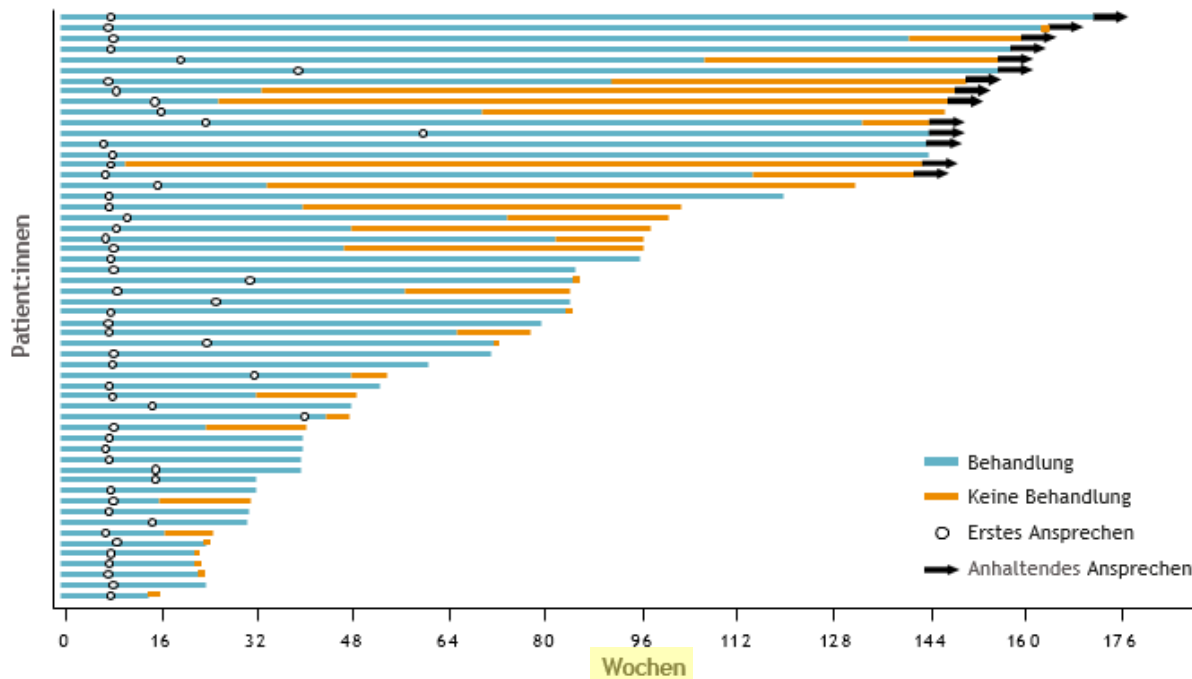
Checkmate 275 - Studiendesign



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



Alle behandelten Patient:innen	n = 270
Mediane Zeit bis zum Ansprechen,* Monate (Spanne)	2,0 (1,6-13,8)
Mediane Ansprechdauer,* Monate (95% KI)	20,3 (11,5-31,3)
Patient:innen mit Ansprechen* ≥12 Monate	58,9%

Die Balken zeigen das progressionsfreie Überleben. * minimale Nachbeobachtungsdauer: 33,7 Monate.
Galsky MD et al. *Clin Cancer Res*, 2020; published online. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-4162.

Nivolumab

Checkmate 275 - Studiendesign



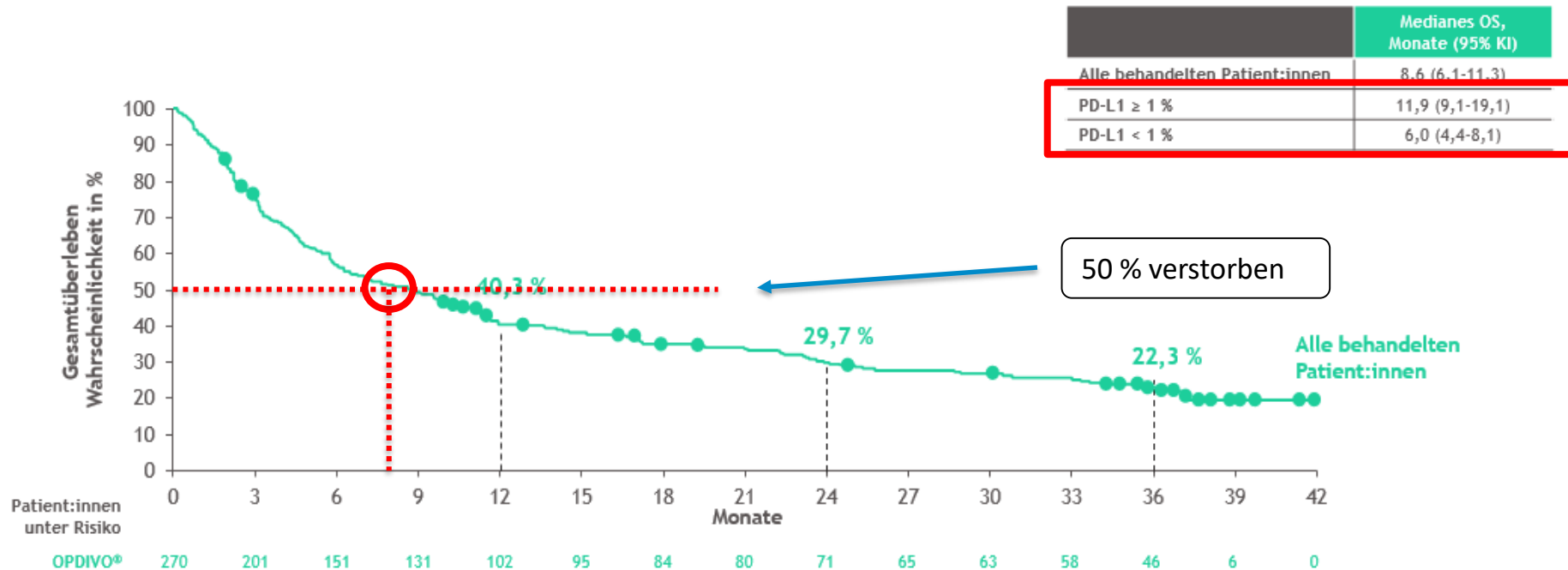
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



* Mit einem Cut-off bei 5% PD-L1-Expression wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt.
Galsky MD et al. *Clin Cancer Res*, 2020; published online. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-4162.



5

Erhaltungstherapie

☞ Chemotherapie resultiert in gutem Ansprechen, aber kurzer PFS und OS

Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.
Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2005;23:4602–4608.
De Santis M et al. J Clin Oncol 2012;30(2):191-199.
Dogliotti L et al. Eur Urol 2007;52(1):134-141.

☞ Metastasiertes Urothel-CA mit schlechter Prognose – 5-J-ÜLR 5 %

SEER. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.

☞ Mehrheit der Patienten erhält keine Zweitlinientherapie

Aly A et al. J Med Econ 2019;22(7):662-670.
Cheeseman S et al. Front Oncol 2020;10:167.
Fisher MD et al. Clin Genitourin Cancer 2018;16(6):e1171–e1179.
Flannery K et al. Future Oncol 2019;15(12):1323–1334.
Galsky MD et al. Bladder Cancer 2018;4(2):227–238.
Niegisch G et al. J Cancer 2018;9(8):1337–1348.

- ☛ Monoklonaler Antikörper
- ☛ Erstlinien-Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Platin-basierter Chemotherapie ohne Progression
- ☛ In Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
- ☛ Keine PD-L1-Testung notwendig
- ☛ Vorher Paracetamol und Antihistaminikum für mind. 4 Zyklen
- ☛ Intravenös, alle 2 Wochen, 800 mg

Avelumab-Erhaltungstherapie

JAVELIN Bladder 100



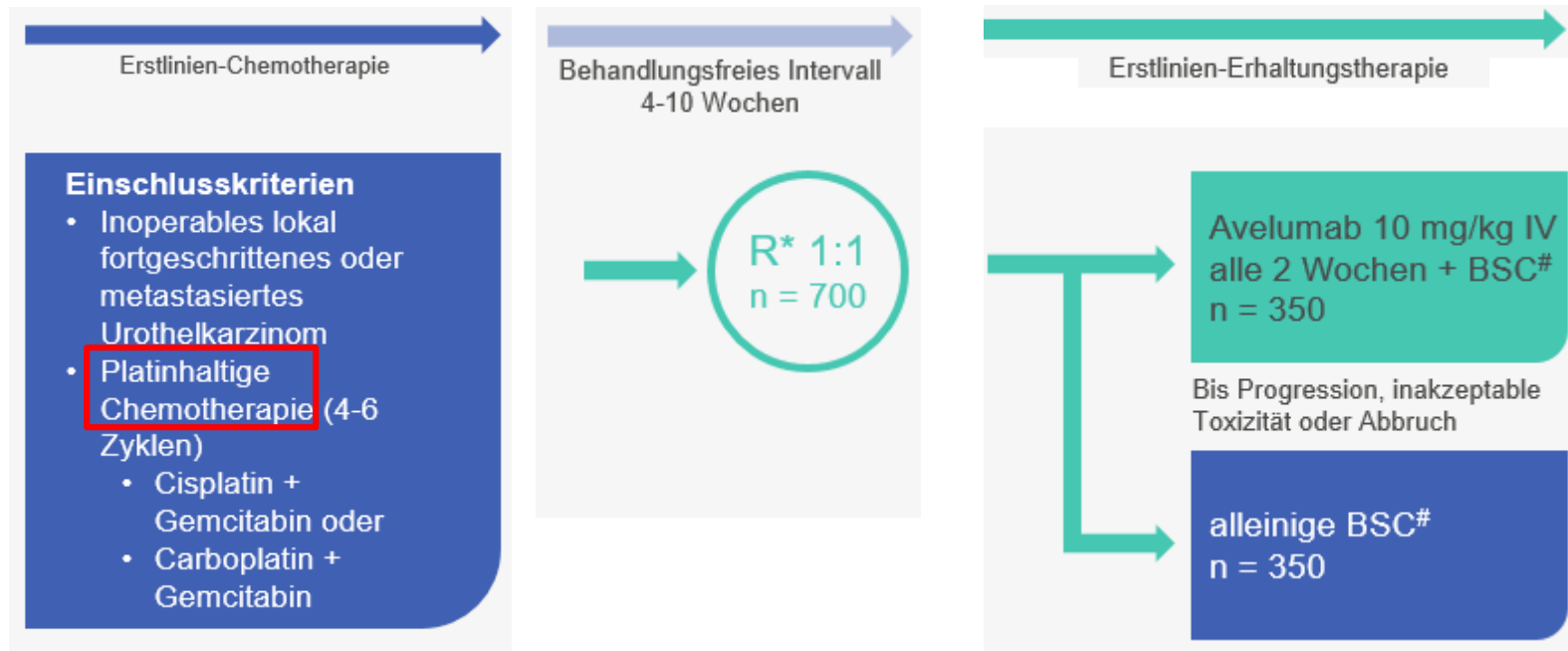
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Powles T et al. N Engl J Med 2020

Avelumab-Erhaltungstherapie

JAVELIN Bladder 100 - Gesamtüberleben



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

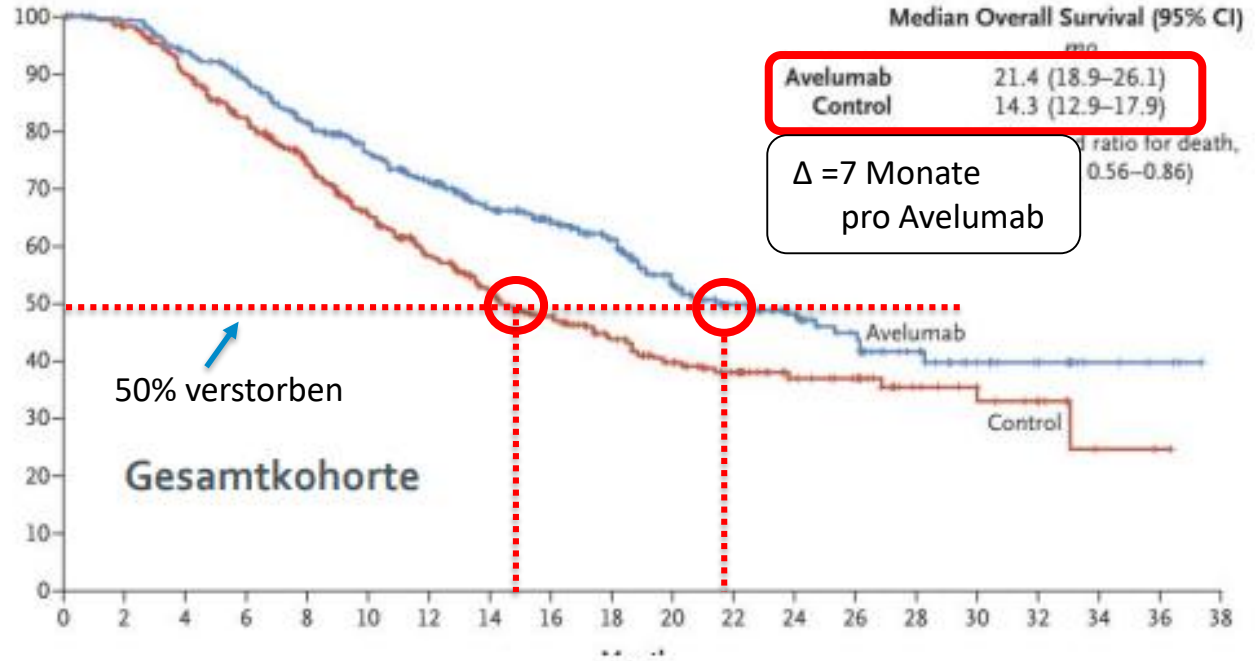
Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

T. Powles, S.H. Park, E. Voog, C. Caserta, B.P. Valderrama, H. Gurney, H. Kalofonos, S. Radulović, W. Demey, A. Ullén, Y. Loriot, S.S. Sridhar, N. Tsuchiya, E. Kopyltsov, C.N. Sternberg, J. Bellmunt, J.B. Aragon-Ching, D.P. Petrylak, R. Laliberte, J. Wang, B. Huang, C. Davis, C. Fowst, N. Costa, J.A. Blake-Haskins, A. di Pietro, and P. Grivas



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

September 2020



Avelumab-Erhaltungstherapie

JAVELIN Bladder 100 – PD-L1 +



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

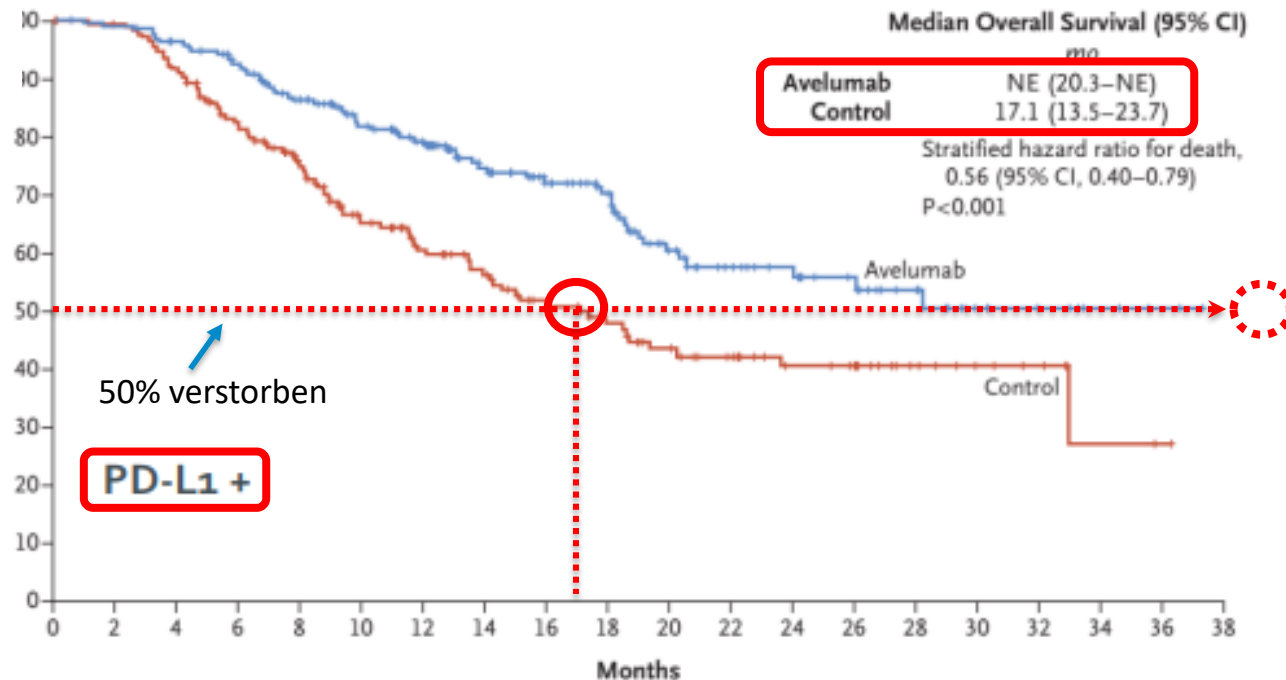
T. Powles, S.H. Park, E. Voog, C. Caserta, B.P. Valderrama, H. Gurney, H. Kalofonos, S. Radulović, W. Demey, A. Ullén, Y. Lorient, S.S. Sridhar, N. Tsuchiya, E. Kopyltsov, C.N. Sternberg, J. Bellmunt, J.B. Aragon-Ching, D.P. Petrylak, R. Laliberte, J. Wang, B. Huang, C. Davis, C. Fowst, N. Costa, J.A. Blake-Haskins, A. di Pietro, and P. Grivas



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

September 2020

Das Risiko zu versterben
wird um 44% reduziert.



Avelumab-Erhaltungstherapie

JAVELIN Bladder 100 - Progressionsfreiheit



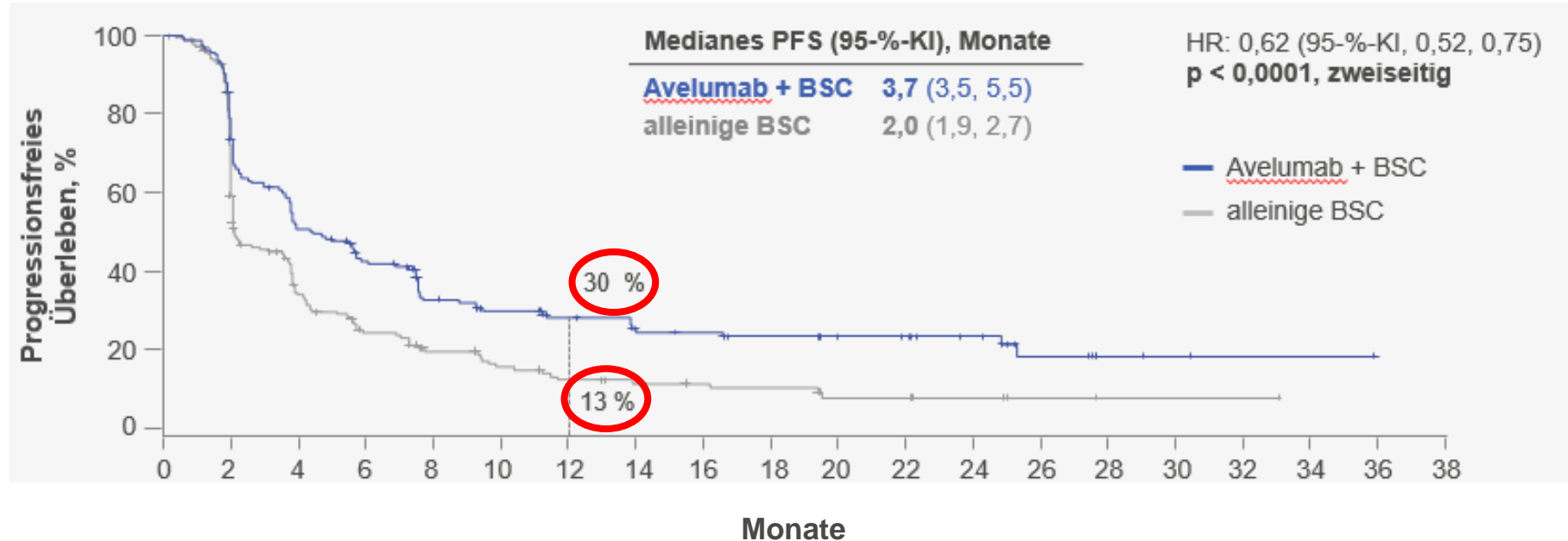
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Das Progressionsrisiko ist um 38% geringer unter Erhaltungstherapie (alle Pat.).

aus: Fachinformation BAVENCIO

Avelumab-Erhaltungstherapie

JAVELIN Bladder 100 -Subgruppen



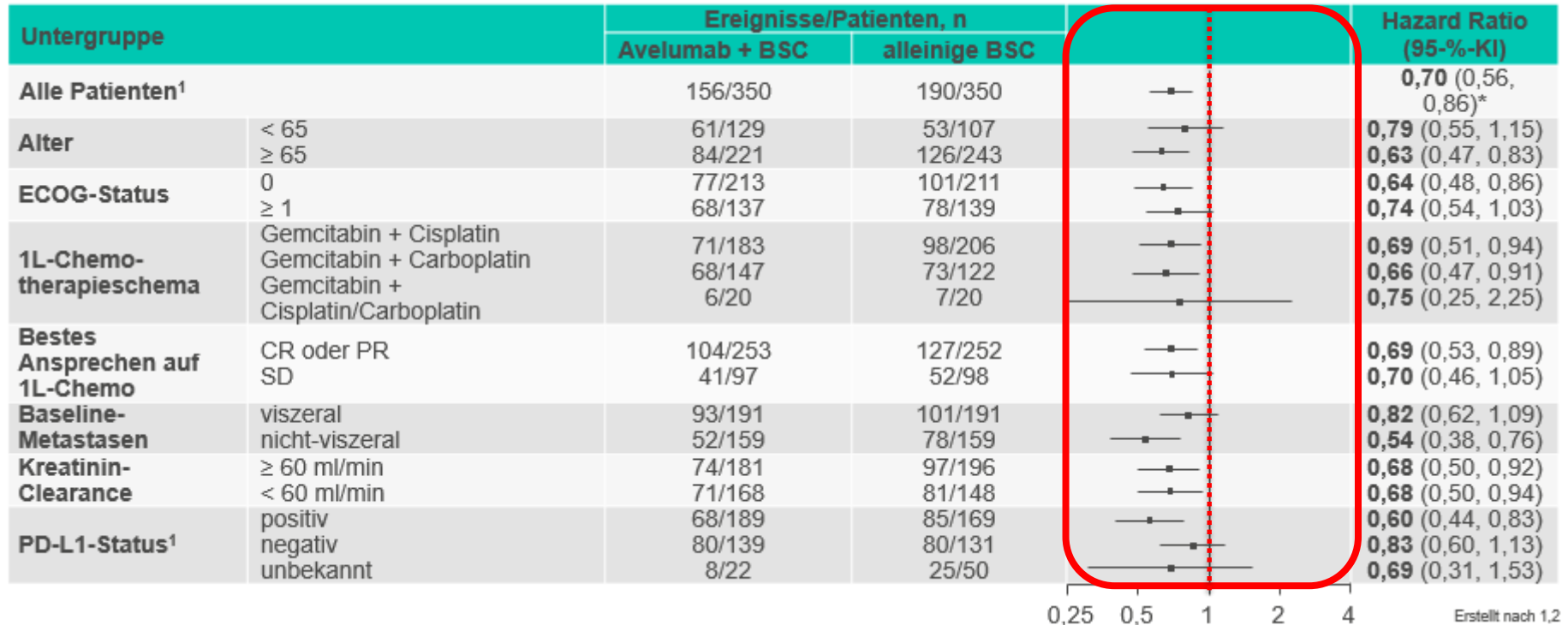
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Powles T et al. 2020
Fachinformation BAVENCIO

Avelumab-Erhaltungstherapie

Avenance – real-world-Daten - Gesamtüberleben



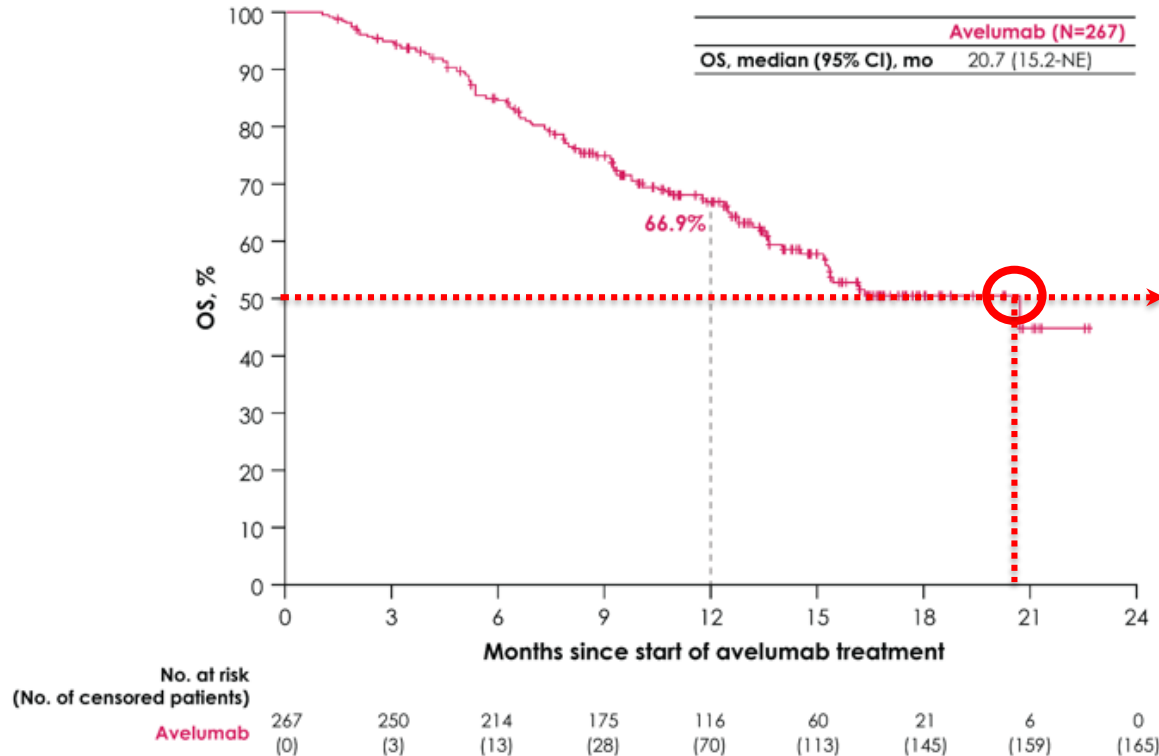
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Barthélémy et al. 2022
Poster No. 1757P. ESMO 2022

Avelumab-Erhaltungstherapie

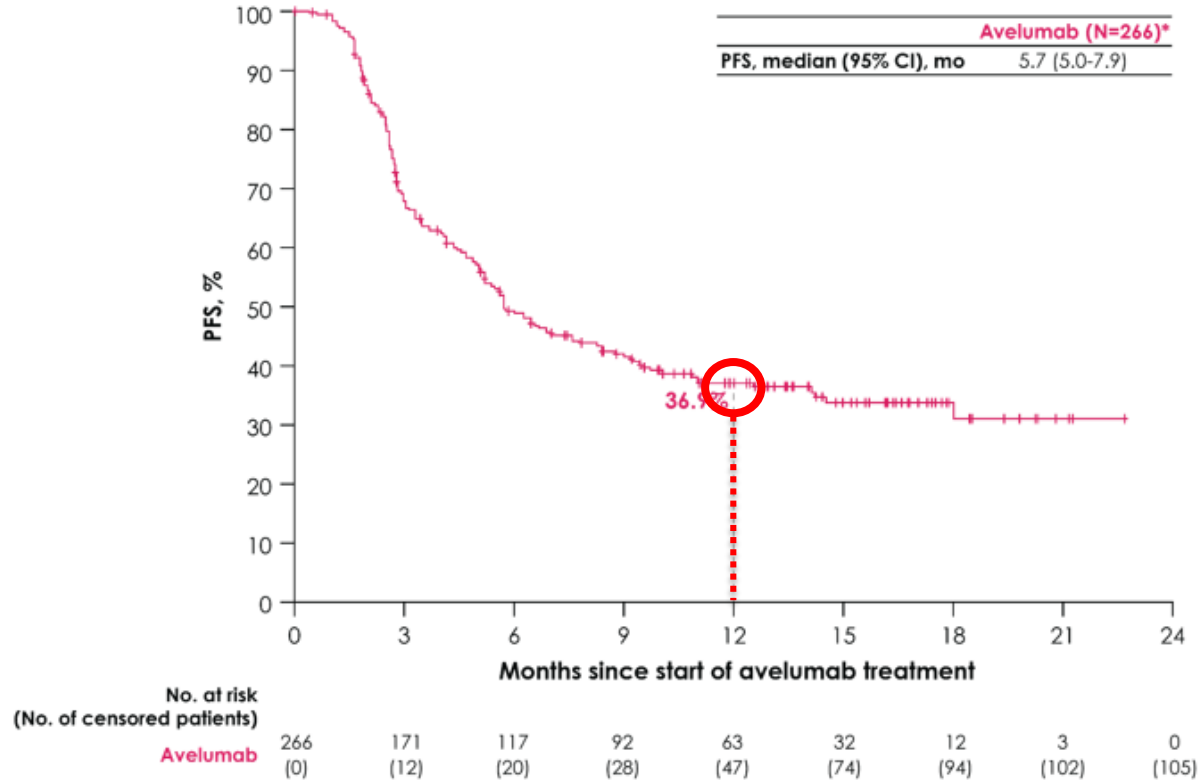
Avenance – real-world-Daten - Progression



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



Barthélémy et al. 2022
Poster No. 1757P. ESMO 2022

Avelumab-Erhaltungstherapie

Praktische Umsetzung



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

INDUKTION

ERHALTUNG

PLATINHALTIGE
CHEMOTHERAPIE

4–6 ZYKLEN*

CR

PR

SD

AVELUMAB
+ BSC#



800 MG
als Infusion (i. v.)



über
60 MIN.



alle
2 WOCHEN

Vorher Paracetamol und Antihistaminikum für mind. 4 Zyklen

Nebenwirkungen unter Immuntherapie

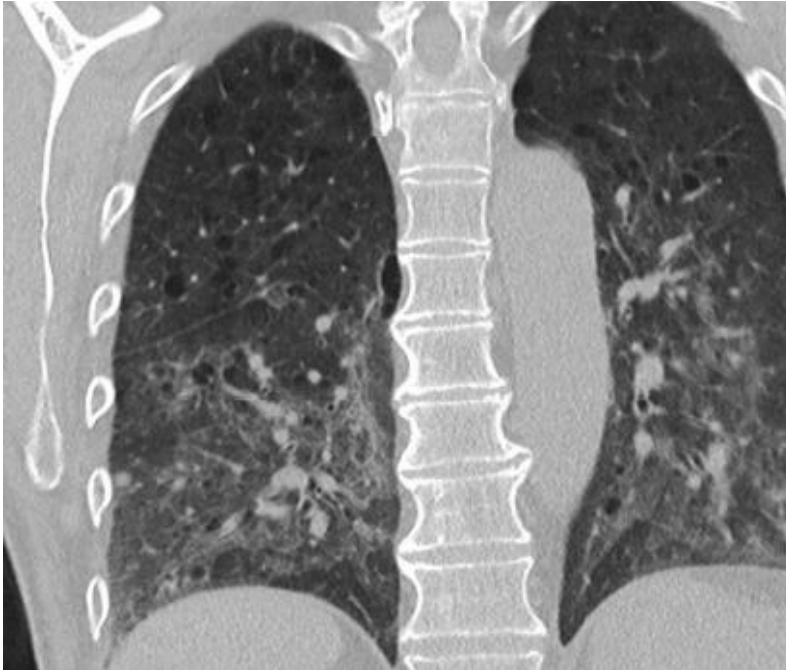
Dyspnoe bei leichter Belastung unter Immuntherapie



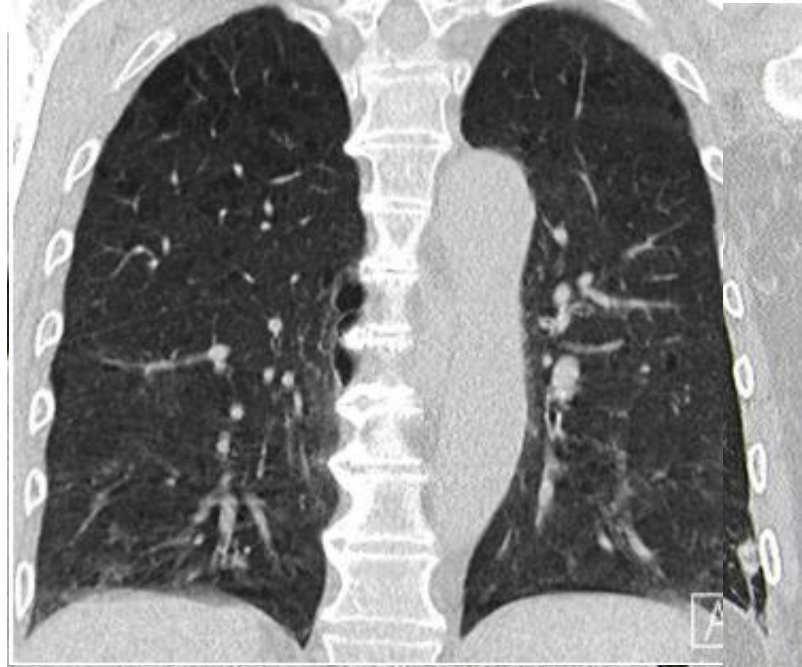
UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



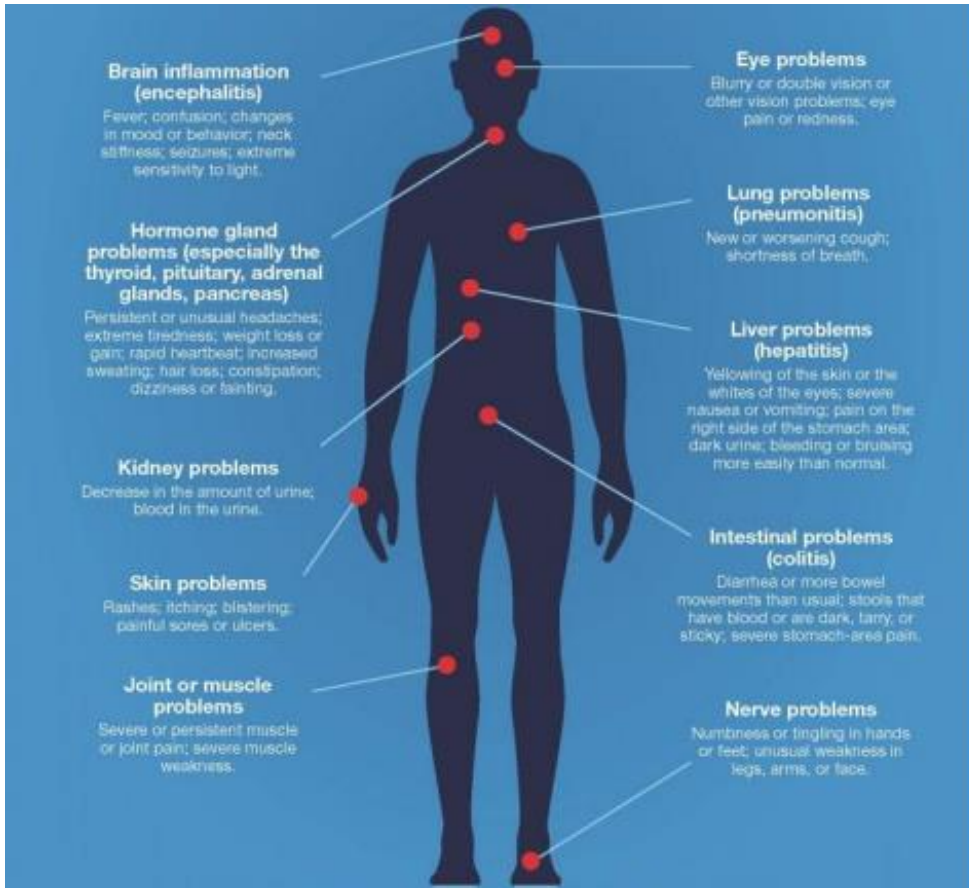
Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.



Uni Leipzig, eigenes Bildmaterial



nach 2 Wochen Kortison



UNIVERSITÄT
LEIPZIG












Medizinische Fakultät







Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

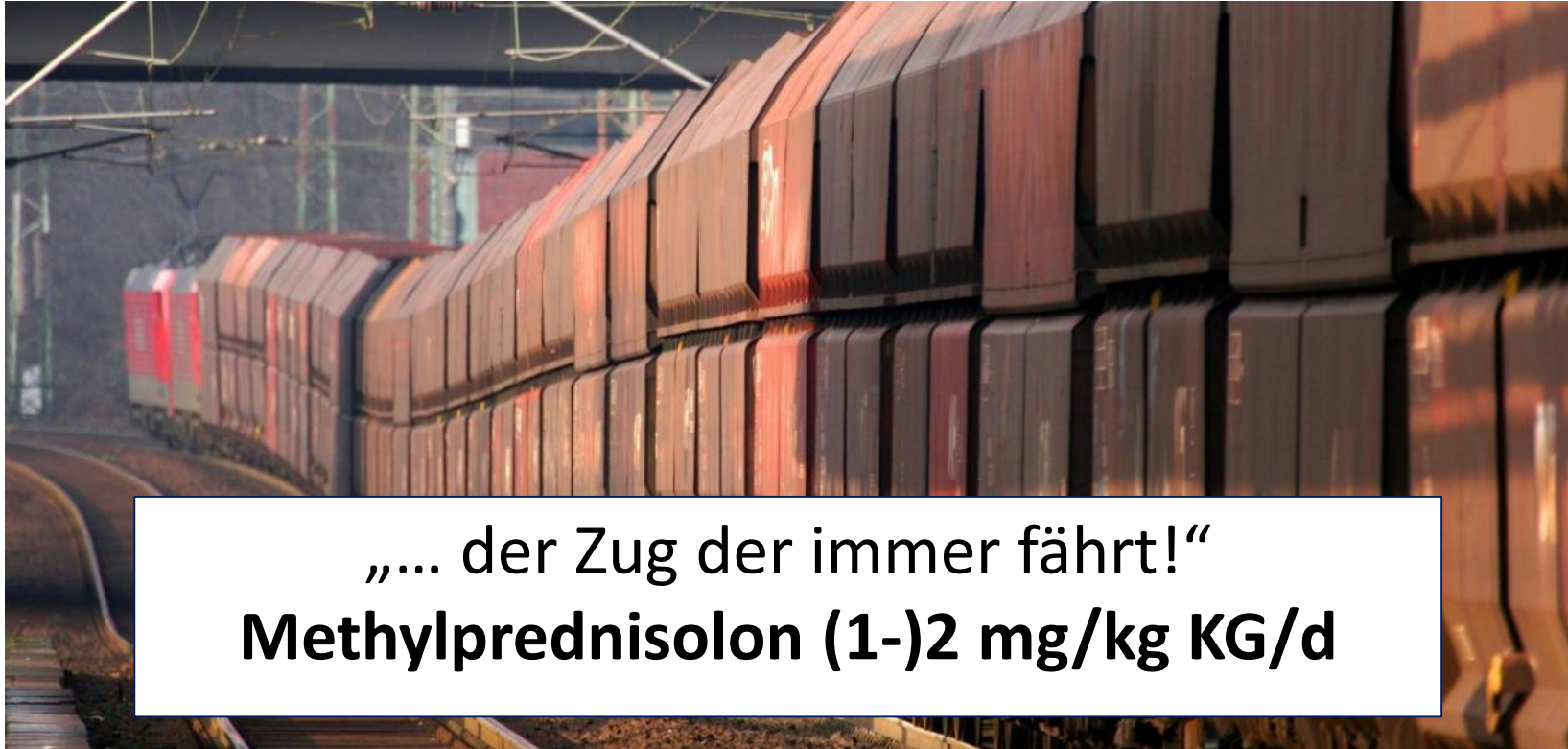
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018

Nebenwirkungen		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Infusionsbedingte Reaktionen	Erhöhte Empfindlichkeit mit/ohne Begleitsymptome (z. B. Wärme, Erythem, Juckreiz)*	Unwohlsein, das instrumentelle Aktivität einschränkt; Grippe-ähnliche Symptome, Fieber > 39,0 °C*	Unwohlsein, das die Selbstversorgung einschränkt; Grippe-ähnliche Symptome, Fieber > 40 °C	Lebensbedrohliche Folgen
	Pneumonitis	Asymptomatisch	Symptomatisch; ↓ instrumentelle Aktivität†	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität, Sauerstoffgabe indiziert	Lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atmung
	Hepatitis	ASAT/ALAT bis 3 x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5 x ULN	ASAT/ALAT 3-5 x ULN u./o. Bilirubin 1,5-3 x ULN	ASAT/ALAT 5-20 x ULN u./o. Bilirubin 3-5 x ULN	ASAT/ALAT > 20 x ULN u./o. Bilirubin > 5 x ULN
	Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorph./endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz; Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl	Starker Abdominalschmerz; Stuhlnregelmäßigkeiten; peritoneale Reizung†	Lebensbedrohliche Folgen; Perforation
	Myokarditis	Asymptomatisch; Verdacht auf Myokarditis	Symptome bei mäßiger Aktivität; Bestätigte Myokarditits‡	Schwer symptomatisch; Symptome in Ruhe / bei minimaler Aktivität‡	Lebensbedrohliche Folgen‡
	Pankreatitis	Verdacht auf Pankreatitis	Enzymerhöhung; nur radiologische Befunde	Starke Schmerzen; Erbrechen; Analgesie oder Ernährungsunterstützung indiziert	Lebensbedrohliche Folgen
	Nephritis / Renale Dysfunktion	Kreatinin > 1,5 x Ausgangswert	Kreatinin > 1,5-3,0 x Ausgangswert	Kreatinin > 3,0-6,0 x Ausgangswert	Kreatinin > 6,0 x Ausgangswert
	Nebenniereninsuffizienz	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen	Moderat symptomatisch	Schwer symptomatisch	Lebensbedrohliche Folgen
	Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperglykämie / Diabetes mellitus Typ 1	Abnormaler Blutzucker über Ausgangswert	Anwendung einer antihyperglykämischen Behandlung; Abklärung auf Diabetes	Insulintherapie eingeleitet	Lebensbedrohliche Folgen

 Therapie fortführen, Symptome überwachen
 Unterbrechung der Therapie, bis Symptome auf Grad 0-1 zurückgegangen sind

 Dauerhafte Beendigung der Therapie, symptomorientierte Diagnostik und Therapie
 1-2 mg/kg/Tag Kortikosteroide (z.B. Prednison) mit anschließendem Ausschleichen

Quelle: Nebenwirkungsmanagement der Therapie mit Bavencio (Avelumab)



„... der Zug der immer fährt!“
Methylprednisolon (1-)2 mg/kg KG/d

Quelle des Bildes: www.welt.de/wirtschaft/article157902364 vom 30.08.2016



6

Folgelinien



Rosenberg KN869 ESMO 2022

Study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin monotherapy or in combination with pembrolizumab in previously untreated cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC)

Jonathan E. Rosenberg, Matthew I. Milowsky, Chethan Ramamurthy, Nataliya Mar, Terence W. Friedlander, Rana R. McKay, Cristiano Ferrario, Sergio Bracarda, Saby George, Helen H. Moon, Daniel M. Geynisman, Daniel P. Petrylak, Delphine Borchiellini, Earle Burgess, Pablo Maroto, Anne-Sophie Carret, Yao Yu, Maria Guseva, Blanca Homet Moreno, Peter H. O'Donnell

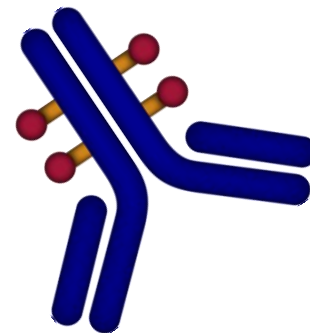
Abstract #2895 / LBA73

Paris, France, 12 September 2022

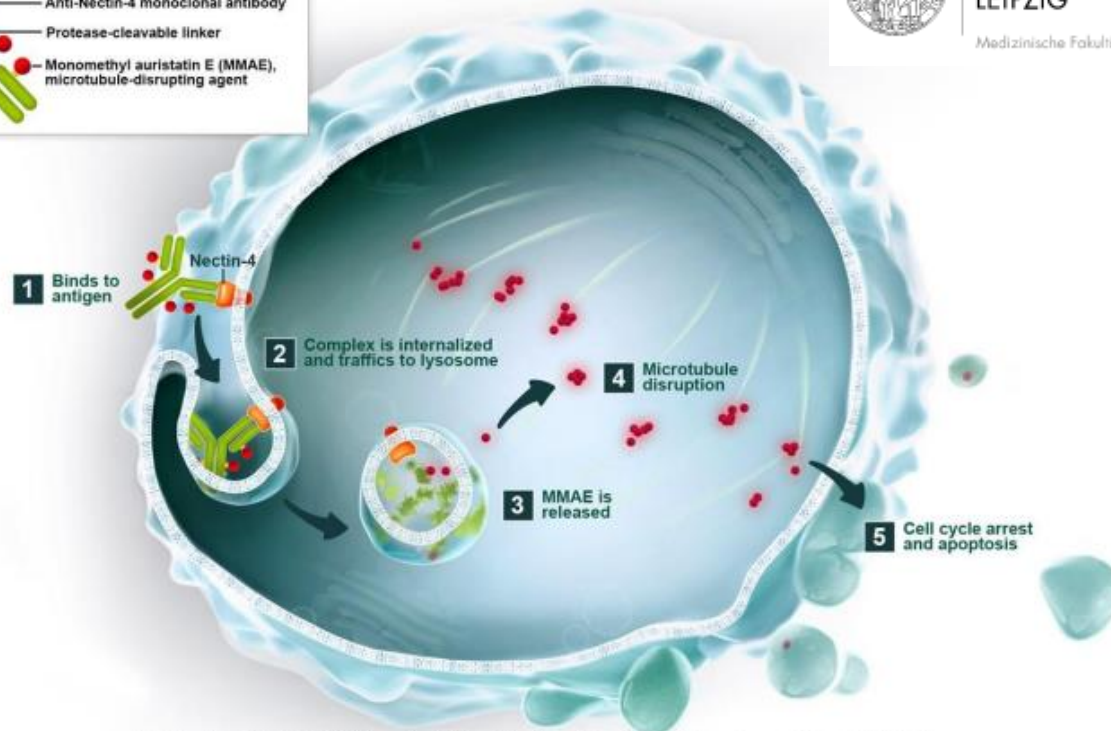
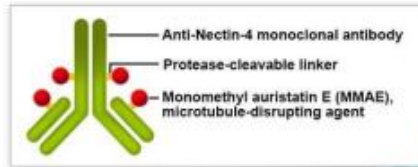




- ☞ Nektin-4 ist ein transmembranes Zelladhäsionsmolekül das in 83% (bis 94,6% *nach E. Rosenberg*) der Urothelkarzinome stark ausgeprägt ist
- ☞ Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das sich gegen Nektin-4 richtet
- ☞ 2a/3 rd line, i.v.-Gabe über 30 min
- ☞ Tag 1, 8, 15 und 28



*Challita-Eid PM et al. 2016 - Samanta D, Almo SC 2015
Vlachostergios PJ et al. 2018.*



Enfortumab vedotin (ASG-22ME) is an investigational agent, and its safety and efficacy have not been established.
Enfortumab vedotin is being developed in collaboration with Astellas Pharma Inc. ©2018 Seattle Genetics, Inc. All rights reserved.

Enfortumab
Vedotin verbindet
sich mit Nectin-4

Wirkkomplex wird
internalisiert
und wandert zum
Lysosom

MMAE gelöst

Resultiert in der Disruption der
Microtubuli, Zellzyklusarrest
und Apoptose

Enfortumab Vedotin

in der praktischen Anwendung



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



1,25 mg/kg KG, maximal 125 mg bei Patienten ≥ 100 kg



Start Dosis



Dosis Level
1,25 mg/kg
KG bis zu 125 mg

1. Dosisreduktion



Dosis Level
1,00 mg/kg
KG bis zu 100 mg

2. Dosisreduktion



Dosis Level
0,75 mg/kg
KG bis zu 75 mg

3. Dosisreduktion



Dosis Level
0,5 mg/kg
KG bis zu 50 mg

Enfortumab Vedotin

EV-301



UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät

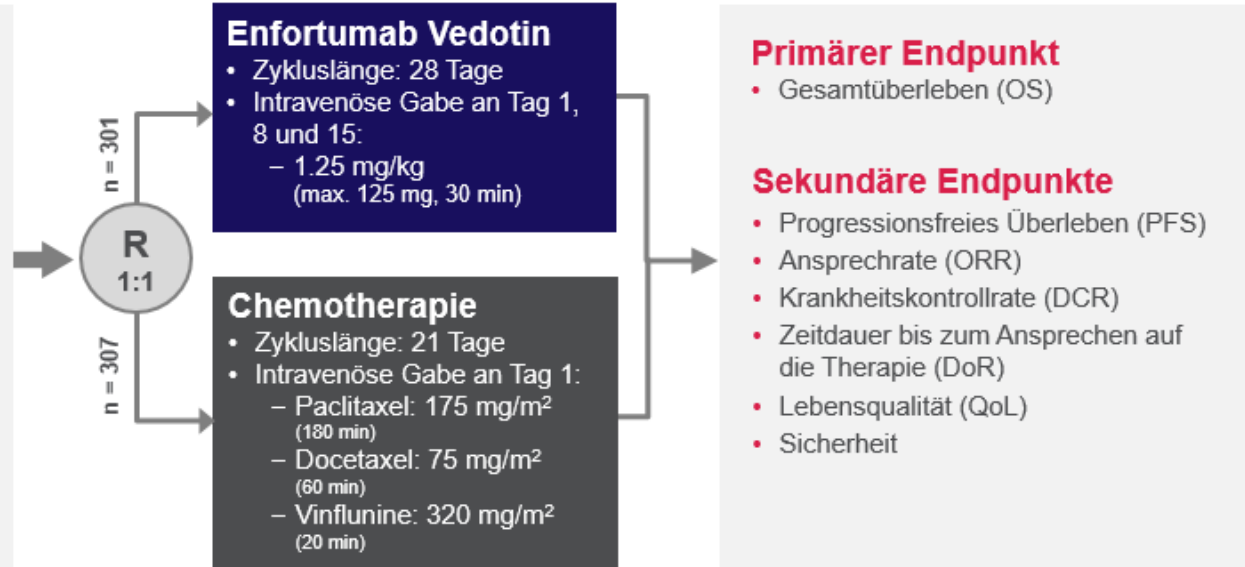


Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

Patientenpopulation

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom:

- ECOG PS 0-1
- Radiographischer Progress nach oder während einer PD-(L)1 Inhibitortherapie
- Vorangegangene platinhaltige Chemotherapie



Enfortumab Vedotin

EV-301 - Gesamtüberleben



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

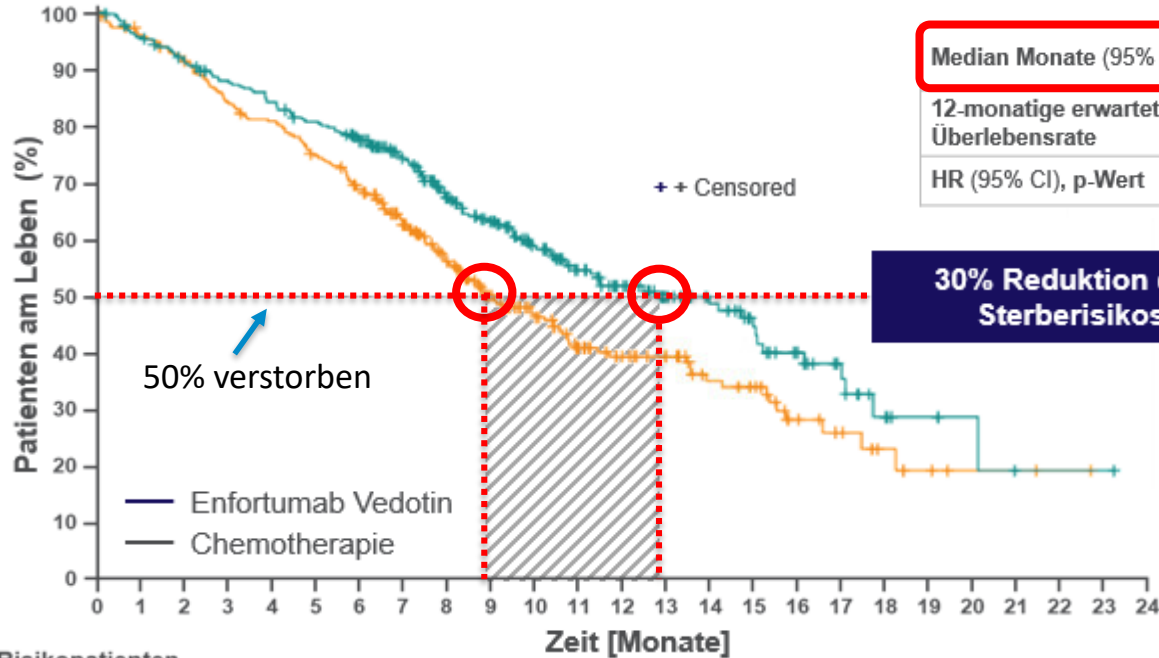
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben



	Enfortumab Vedotin (n=301)	Chemotherapie (n=307)
Median Monate (95% CI)	12.88 (10.58 – 15.21)	8.97 (8.05 – 10.74)
12-monatige erwartete Überlebensrate	51.5 % (44.6 – 58.0)	39.2 % (32.6 – 45.6)
HR (95% CI), p-Wert	0.70 (0.56, 0.89), p = 0.001	

$\Delta = 4$ Monate pro
Enfortumab Vedotin

Anzahl der Risikopatienten

Enfortumab vedotin	301	286	272	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1
Chemotherapie	307	288	274	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0

Enfortumab Vedotin

EV-301 - Progression

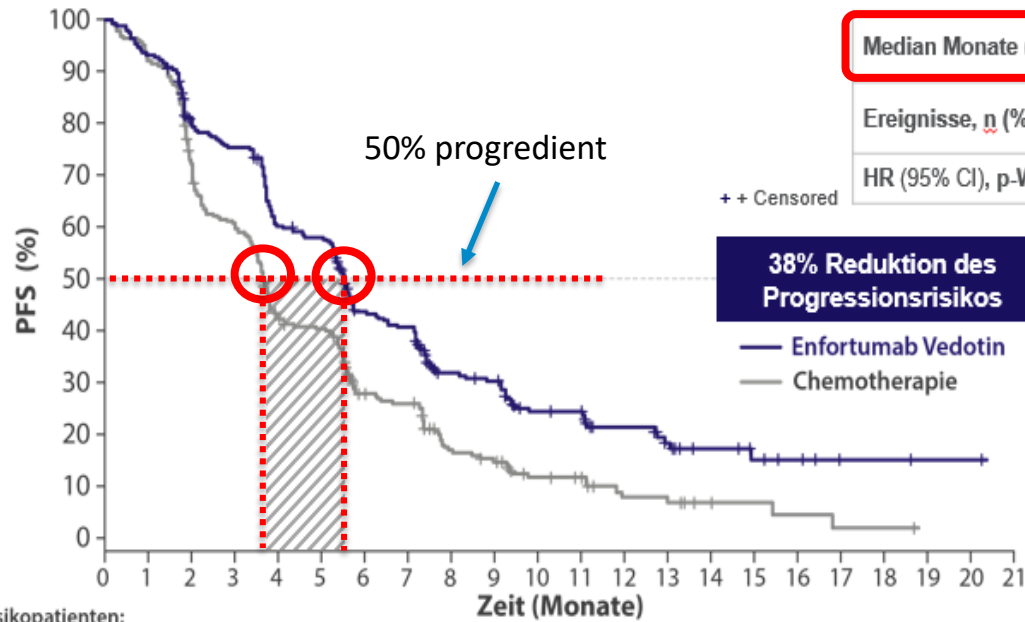


UNIVERSITÄT
LEIPZIG
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreie Überleben



	Enfortumab Vedotin (n=301)	Chemotherapie (n=307)
Median Monate (95% CI)	5.55 (5.32 – 5.82)	3.71 (3.52 – 3.94)
Ereignisse, n (%)	201 (66.8)	231 (75.2)
HR (95% CI), p-Wert	0.62 (0.51, 0.75), p < 0.001	

Enfortumab Vedotin

EV-301 - Ansprechen



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

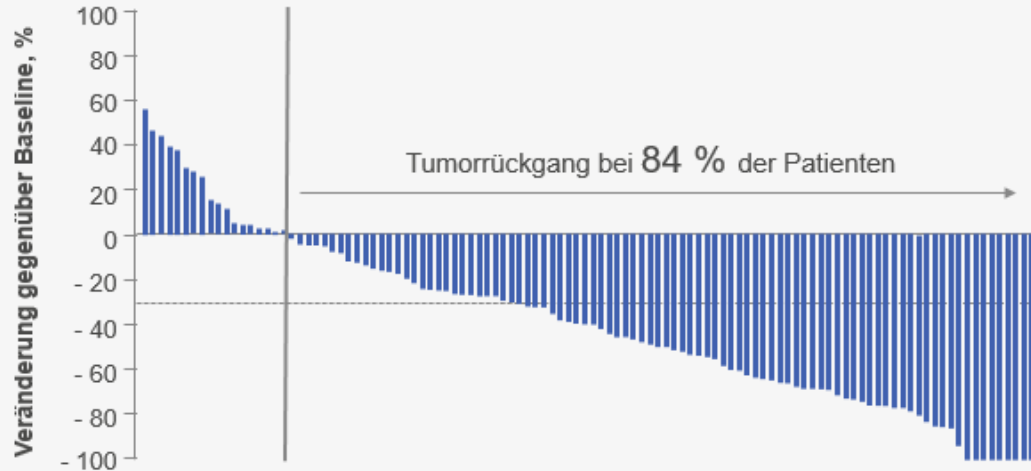
Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Veränderung der Tumorgöße gegenüber dem Ausgangswert



Ansprechrate, n (%)	Kohorte 1 (n = 125)
Bestätigte ORR	55 (44)
Bestes Gesamtansprechen nach RECIST 1.1	
• CR	15 (12)
• PR	40 (32)
• SD	35 (28)
• PD	23 (18)

Rosenberg JE et al. 2019

Enfortumab Vedotin

Subgruppenanalyse



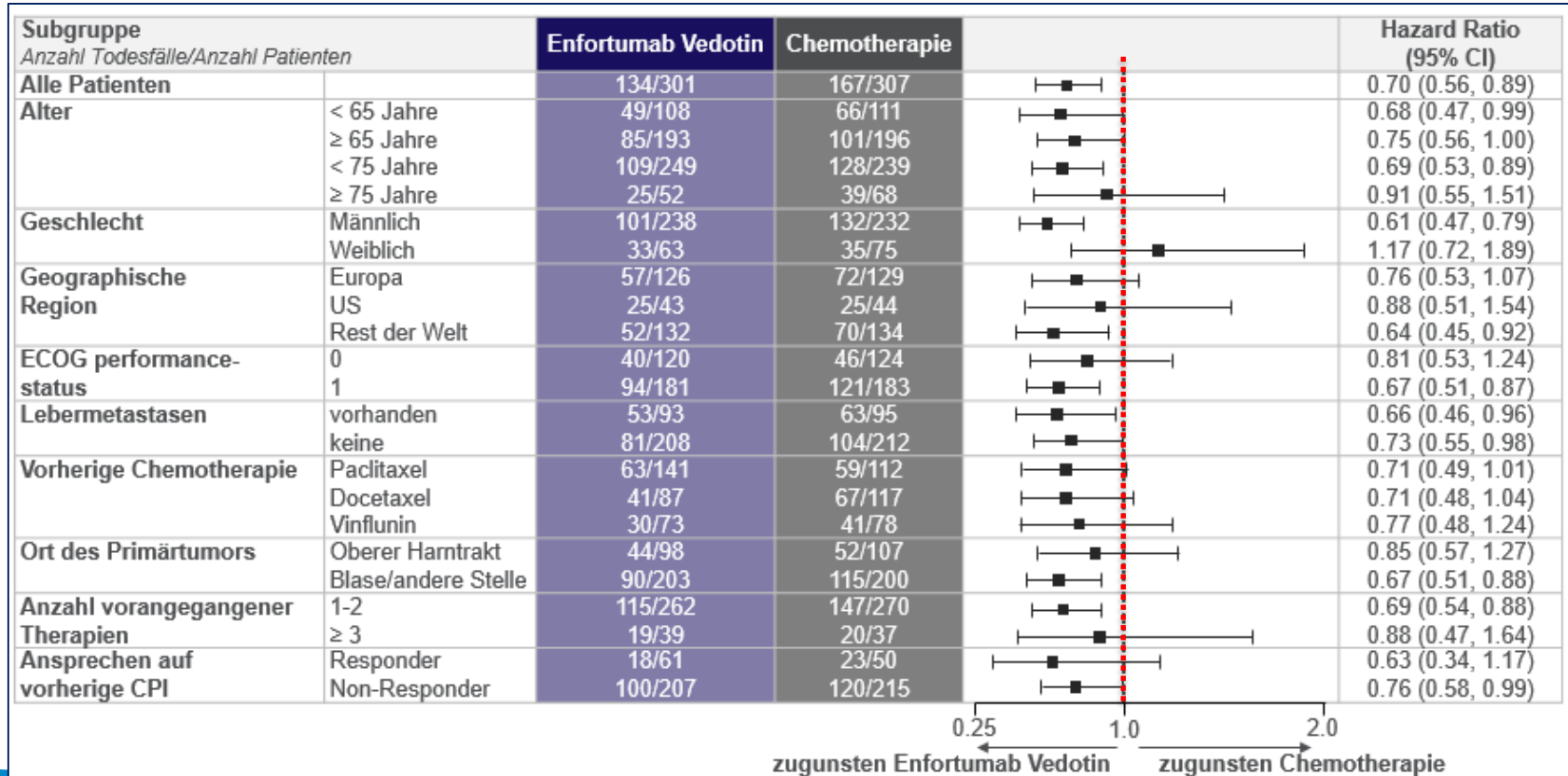
UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.



Enfortumab Vedotin

EV-301 – Nebenwirkungen bei Monotherapie



UNIVERSITÄT

≥Grad 3



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

Haut: Makulopapulärer Hautausschlag, Pruritus

8,2 %

Nerven: periphere Neuropathie (sensorisch, motorisch)

2,7 %

Augen: trockene Augen, verschwommene Sicht, Erkrankungen der Cornea

0 %

Fatigue

8,2 %

Diarrhoe

5,5 %

Hyperglykämie

9,6 %

Neuropathien

Rosenberg JE
KN869, ESMO 2022

Balar A et al., Lancet, 2017
Vuky J et al. J Clin Oncol 2020

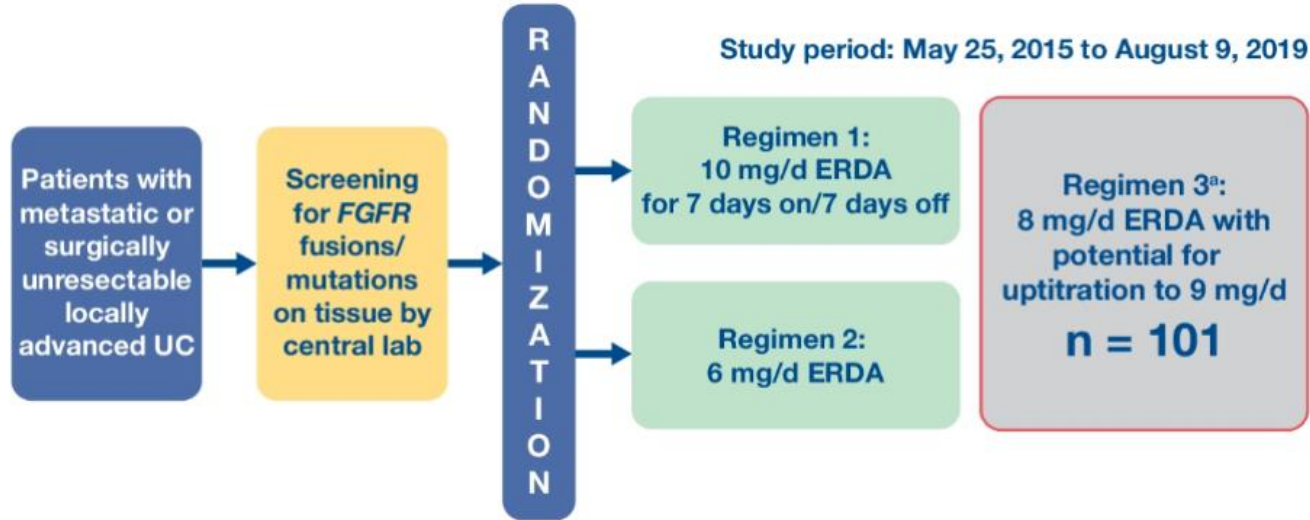


Recommendations	Strength rating
Further treatment after platinum- and immunotherapy	
Offer antibody drug conjugate enfortumab vedotin as monotherapy to patients with advanced or metastatic UC pre-treated with platinum and immunotherapy.	Strong

- Drittlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie und Immun-Checkpoint-Inhibitoren
- Zweitlinientherapie nach Chemotherapie und Avelumab-Erhaltungstherapie

- ☛ Tyrosinkinasehemmer
- ☛ bei FGFR-positivem metastasiertem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie
- ☛ FGFR-Mutation oder - Fusion lediglich bei ca. 15-20% der metast. UC
- ☛ Orales Medikament, 1x täglich, 8-9 mg, 1 Zyklus = 28 Tage
- ☛ Blockade aller FGFR-Proteine
- ☛ Tumore mit FGFR-Mutation möglicherweise ohne Ansprechen auf Immuntherapie

Figure 1. Phase 2 BLC2001 Study Design



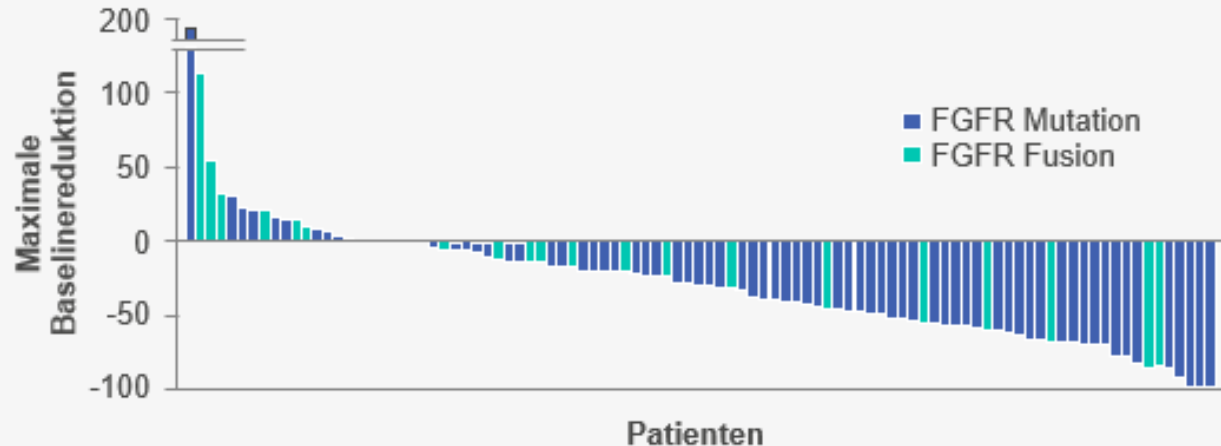
^aDose uptitration if ≥ 5.5 mg/dL target serum phosphate not reached by Day 14 and if no TRAEs.

Siefker-Radtke
ASCO 2020

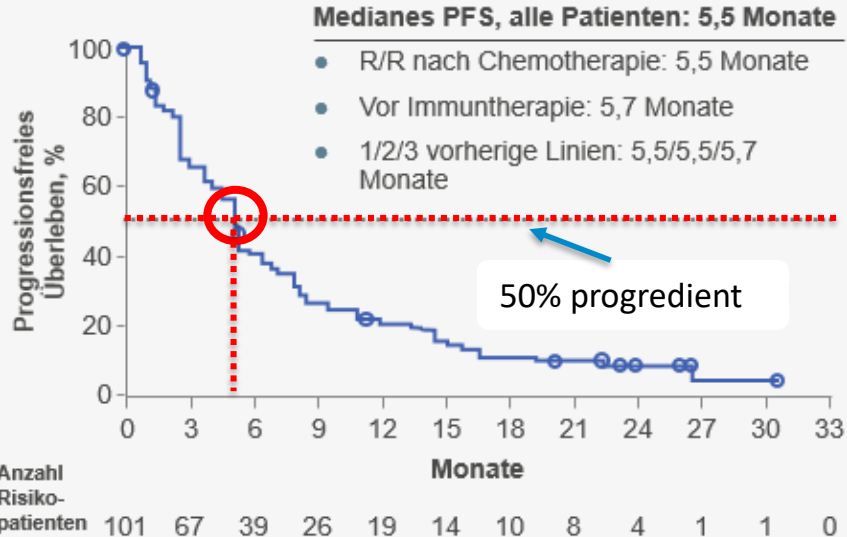
Loriot Y et al. 2019
NEJM 2019; 381:338-48

ORR (Primärer Endpunkt): 40 %

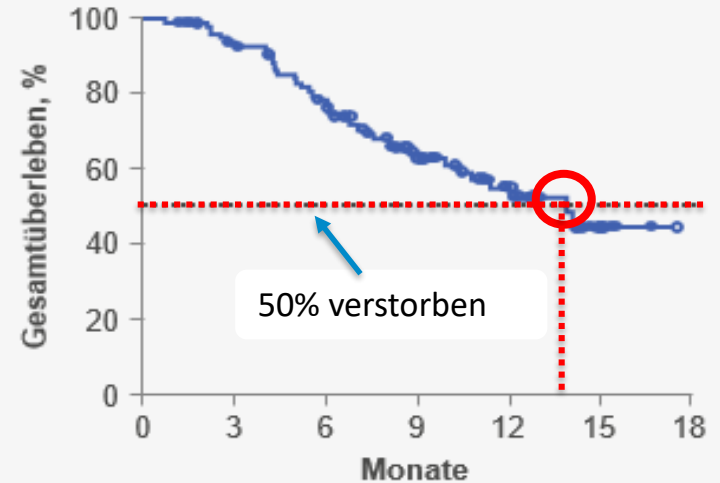
- Erdafitinib: Orale pan-FGFR (1–4)-Inhibitor
- Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und FGFR-Mutation oder -Fusion (Prävalenz bei mUC: 15 % bis 20 %)
 - Mindestens 1 vorherige systemische Therapie; vorherige Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitor erlaubt



Progressionsfreies Überleben



Medianes OS: 13,8 Monate (95%-KI: 9,8-NR)



Loriot Y et al. 2019, NEJM 2019; 381:338-48

Zulassungen – metastasiertes Urothelkarzinom



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



Universitätsklinikum
Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

	Enfortumab Vedotin (Linie 2b)	
Cisplatin	Cisplatin	
Carboplatin	Carboplatin	
Atezolizumab (PDL1-pos.)	Atezolizumab	
Pembrolizumab (PDL1-pos.)	Pembrolizumab	Enfortumab Vedotin
Avelumab (Linie 1b – Erhaltung)	Nivolumab	Erdafitinib (FGFR-pos.)
1. Linie	2. Linie	3. Linie
mUC		



A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense cellular structure. The tissue appears to be composed of many small, dark-stained nuclei and lighter-stained cytoplasm and extracellular matrix. A central white box with a black border contains the text "Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!".

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!