



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Sekundärprävention des nicht-
muskelinvasiven Blasenkarzinoms
(NMIBC)

English: Secondary prevention of the non-
muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)

Randomisierte Phase-2-Prüfung zu Erdafitinib versus intravesikaler Chemotherapie nach Wahl des Prüfers bei Patienten mit Hochrisiko-Nicht-Muskelinvasivem-Harnblasenkarzinom (HR-NMIBC) und Rezidiv sowie FGFR-Mutationen oder -Fusionen nach Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (THOR-2) – AB 78/21 der AUO

Englischer Titel:

A Randomized Phase 2 Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Subjects Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and FGFR Mutations or Fusions (THOR-2) – AB 78/21 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, Prof. Dr. M. Kramer**, Prof. Dr. A. Merseburger***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

** Leiter der klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland, Universitätsklinikum Lübeck, Klinik für Urologie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

*** Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

In frühen Stadien des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) können 60-70% an FGFR-Alterationen detektiert werden und etwa ein Viertel der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom (NMIBC) leiden an einem Hochrisiko-NMIBC. Diese Blasenkarzinome zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus. Die standardmäßige Therapie dieser Erkrankung

umfasst eine transurethrale Resektion des Tumors (TUR-B) mit anschließender BCG-Instillation. Bis zu 40 % der Patienten entwickeln ein Rezidiv ihrer Erkrankung nach der BCG-Therapie; in diesem Fall gibt es nur wenige Therapieoptionen, zumeist erhalten die Patienten eine radikale Zystektomie. Für Patienten, die für eine Zystektomie nicht in Frage kommen oder diese ablehnen, gibt es derzeit wenige Alternativen.

In dieser Situation soll die vorliegende klinische Prüfung in der zulassungsrelevanten Kohorte prüfen, ob ein Behandlungsansatz mit Erdafitinib, einem oralen pan-FGFR Inhibitor, das rezidivfreie Überleben von Patienten mit einer FGFR-Mutation oder –Fusion verbessert. Hierzu wird im molekularen Screening lokal oder zentral Tumorgewebe genetisch untersucht, um Patienten mit FGFR-Alterationen zu identifizieren und entsprechend mit Erdafitinib zu behandeln.

In **Kohorte 1** werden Patienten mit einem papillären Hochrisiko-NMIBC ohne CIS Anteile eingebracht. Sie werden 2:1 in 2 Arme randomisiert, dabei wird nach Tumorstadium (Ta/T1) und Ansprechen der BCG-Vortherapie (BCG-Non-Responder vs. BCG-experienced) stratifiziert. Im Prüfarm werden die Patienten mit Erdafitinib (6 mg täglich, oral) behandelt, während im Kontrollarm eine Therapie nach Wahl des Prüfers (Intravesikales Gemcitabin oder MMC/Hyperthermie-MMC) verabreicht wird. Die Erdafitinib-Therapie kann bis zu maximal 2 Jahren bzw. bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression, falls diese vorher auftritt, fortgesetzt werden.

In **Kohorte 2** werden Patienten mit Hochrisiko-NMIBC Carcinoma in situ (CIS) unabhängig von der Präsenz papillärer Anteile behandelt. Sie erhalten Erdafitinib (6 mg täglich, oral). Sollte innerhalb von 3 Monaten kein CR auftreten, wird die Therapie beendet.

In **Kohorte 3** werden Patienten mit IR-NMIBC (Intermediate Risk (IR)-NMIBC) Markerläsion nach unvollständiger TUR-B eingeschlossen. Die Einschlusskriterien bezüglich der BCG Vorbehandlung gelten in dieser Kohorte nicht. Sie erhalten ebenfalls Erdafitinib (6 mg täglich, oral). Patienten, die nach 3 Monaten eine CR aufweisen, können weiter therapiert werden. Patienten die eine SD oder Progression der Markerläsion zeigen, beenden die Therapie und erhalten eine TUR-B der Markerläsion. Patienten mit PR können gemäß Prüferentscheidung die Therapie fortsetzen oder ebenfalls eine TUR-B der Markerläsion erhalten.

Primäres Ziel der klinischen Prüfung ist in Kohorte 1 als zulassungsrelevant das rezidivfreie Überleben (RFS). Sekundäre Ziele sind Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur Progression, krankheitsspezifisches Überleben (invasive Erkrankung), Gesamtüberleben (OS), RFS-Rate nach 6, 12 und 24 Monaten, rezidivfreies Überleben unter weiterführender Therapie (RFS2) und RFS anhand einer zentralen Bewertung der histopathologischen Befunde. In den Kohorten 2 und 3 werden ausschließlich explorative Endpunkte ausgewertet (CR-Rate nach 6 Monaten bzw. CR-Rate).

International sollen in die klinische Prüfung ca. 280 Patienten in 3 Kohorten eingeschlossen werden, davon sind ca. 32 Patienten in 9 deutschen Zentren geplant (s. Abbildung 1). Kontaktdaten für Patientenzuweisungen finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind für die Vorauswahl geeigneter Patienten die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet.

Leiter der klinischen Prüfung (LKP) ist Prof. Dr. Mario Kramer. Seine Aufgaben liegen unter Anderem in der medizinischen Durchführung der klinischen Prüfung, der Abwägung von Nutzen-Risiko des Projektes sowie Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Er ist Ansprechpartner für die Ethikkommission und Behörden in Deutschland und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsorvertreter der klinischen Prüfung ist die Janssen-Cilag GmbH, Neuss. Das Projekt ist unter der Nummer NCT04172675 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen:

Ort	Kontaktdaten
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel.: 0203/50 03 04-0, Email: hellmis@urologicum-duisburg.de
Herne	Prof. Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: florian.roghmann@marienhospital-herne.de
Lübeck	PD Dr. Mario Kramer, Tel.: 0451/500-43 601, Email: Mario.Kramer@uksh.de
Mülheim/Ruhr	Dr. Elke Stagge, Tel.: 0208/94 06 79-00, Email: e.stagge@pur-r.de
München	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, Email: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/834-74 47, Email:

	martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürnberg	Dr. Ekkehardt Bismarck, Tel.: 0911/96 08-313, Email: e.bismarck@urologie24.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
Wesseling	Dr. Albert Heidrich, Tel.: 02236/43 532, Email: dr.a.heidrich@t-online.de

Abbildung 1: Prüfzentren in Deutschland

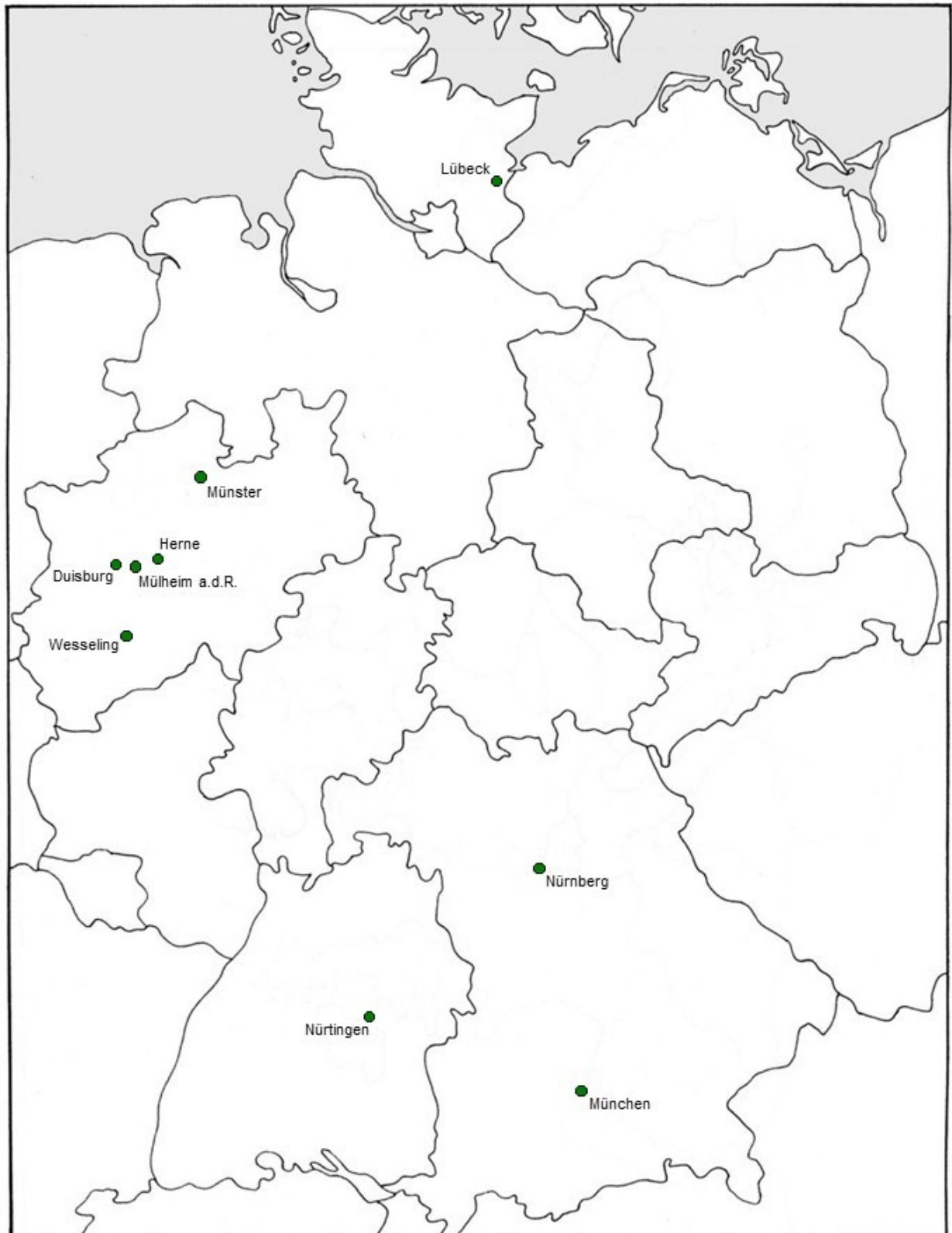


Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Prüfung (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase • Mindestens eine FGFR-Mutation oder –fusion • Fehlendes Ansprechen auf bzw. Rezidiv nach BCG* • Patient ist nicht geeignet für Zystektomie oder lehnt diese ab • ECOG Performance Status 0-1 • Adäquate Organfunktionen <p>*keine Vorgaben für Kohorte 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch nachgewiesener muskelinvasiver Tumor (T2 oder höher) • Kleinzellige Tumorkomponente, reines Adenokarzinom, reines Plattenepithelkarzinom oder reines Plattenepithel-CIS der Blase • Vorherige Therapie mit FGFR-Inhibitor • Aktive maligne Zweiterkrankung innerhalb der letzten 24 Monate mit einigen Ausnahmen • Unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese (Details s. Protokoll)