



AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

Kohortenstudie beim metastasierten und nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom

English: Cohort study in metastatic/not resectable locally advanced urothelial carcinoma

Unverblindete Phase-II-Studie zu Sacituzumab Govitecan bei nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Urothelkarzinom – TROPHY -01 – AB 90/23 of AUO

Englischer Titel:

A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced / Metastatic Urothelial Cancer – TROPHY-01 – AB 90/23 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer*, Dr. Marco J. Schnabel **, Prof. Dr. M. Retz ***

* AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

** Lead PI Germany (LPIG), Klinik für Urologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Lehrstuhl der Universität Regensburg, Landshuter Str. 65, 93053 Regensburg

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

Für Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom (mUK), das nicht resezierbar ist, gibt es derzeit nur wenige Behandlungsoptionen und die Prognose für diese Patienten ist schlecht.

In dieser Situation untersucht die vorliegende Studie in zwei Kohorten eine Behandlung mit dem Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (SG; Antikörper-Drug Konjugat) mit und ohne Hinzunahme von Zimberelimab (ZIM; PD-1 Antikörper) bzw. Domvanalimab (DOM; anti-TIGIT Antikörper). Die Studie verfügt insgesamt über 7 Kohorten, für die Kohorten 1-5 ist die Rekrutierung bereits abgeschlossen; es werden die Kohorten 6 und 7 vorgestellt.

In Kohorte 6 werden behandlungsnaive Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen bzw. lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin Therapie geeignet sind, direkt in 4 Behandlungsarme randomisiert, das Verhältnis beträgt dabei 1:2:2:2. In Arm A erhalten die Patienten eine Monotherapie mit SG 10 mg/kg i. V. an den Tagen 1 und 8 von 21tägigen Zyklen. In Arm B wird die gleiche Therapie wie in Arm A verabreicht, jedoch kombiniert mit der Gabe von ZIM 360 mg i. v. alle 3 Wochen an Tag 1 der 21tägigen Zyklen. Patienten des Armes C erhalten die gleiche

Kombinationstherapie wie in Arm B zusätzlich noch kombiniert mit der Gabe von 1200 mg DOM an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen. Und in Arm D wird über 4-6 Zyklen eine Therapie aus Carboplatin (AUC 4,5 oder 5) an Tag 1 und Gemcitabin 1000 mg/m² an den Tagen 1 und 8 von 21-tägigen Zyklen verabreicht. Sollte ein Wirkstoff wegen Toxizität vorzeitig abgesetzt werden, so wird der andere Wirkstoff bis zum Abschluss von 6 Zyklen weiterhin gegeben. Diese Therapie wird für Patienten ohne Krankheitsprogression unter Chemotherapie verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 800 mg Avelumab alle 2 Wochen. Dieser Arm dient als Kontrolle für die anderen Studienarme.

Kohorte 7 schließt Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten unbehandeltem Urothelkarzinom (1L mUC) ein. Diese werden 1:1:1 in drei Behandlungsarme randomisiert (je Arm 40 Patienten). In Arm A wird eine Kombinationstherapie aus Sacituzumab Govitecan, Enfortumab Vedotin und Zimberelimab verabreicht. In Arm B erhalten die Patienten Enfortumab Vedotin und Zimberelimab in gleicher Dosierung wie in Arm A. In Arm C wird wieder die Dreifachkombination aus Arm A verabreicht, allerdings mit einer Dosisoptimierung bezüglich des Zimberelimab. Die Kohorte 7 wird in Deutschland voraussichtlich ab Sommer 2024 geöffnet sein.

Alle Studientherapien werden bis zum Auftreten einer Progression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder dem Verlust des klinischen Nutzens fortgeführt. Nach Abschluss der Behandlungsphase werden die Patienten für maximal 2 Jahre alle 12 Wochen hinsichtlich ihres Überlebens nachbeobachtet.

Primäre Ziele der Studie ist die objektive Ansprechrates (ORR) gemäß RECIST 1.1. Als sekundäre Studienziele werden das Gesamtüberleben (OS), die Dauer des Ansprechens (DOR), die klinische Nutzenrate (CBR) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung ausgewertet werden. Explorative Auswertungen zur Expression von TROP-2 und programmierten Zellliganden und anderen Biomarkern runden die Studienuntersuchungen ab.

In die internationale Studie sollen ca. 226 Patienten in Kohorte 6 und ca. 120 Patienten in Kohorte 7 eingebracht werden, derzeit nehmen 10 deutsche Zentren teil (Abbildung 1). Kontaktdaten für die Zuweisung von Patienten zu den Zentren können Tabelle 1 entnommen werden. Tabelle 2 enthält eine Auswahl von Ein- und Ausschlusskriterien zur Vorauswahl von geeigneten Patienten. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf in Deutschland.

Lead-PI in Deutschland (LPIG) ist Dr. Marco Julius Schnabel; Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist die Gilead Sciences GmbH, München. Die Studie ist unter der Nummer NCT03547973 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

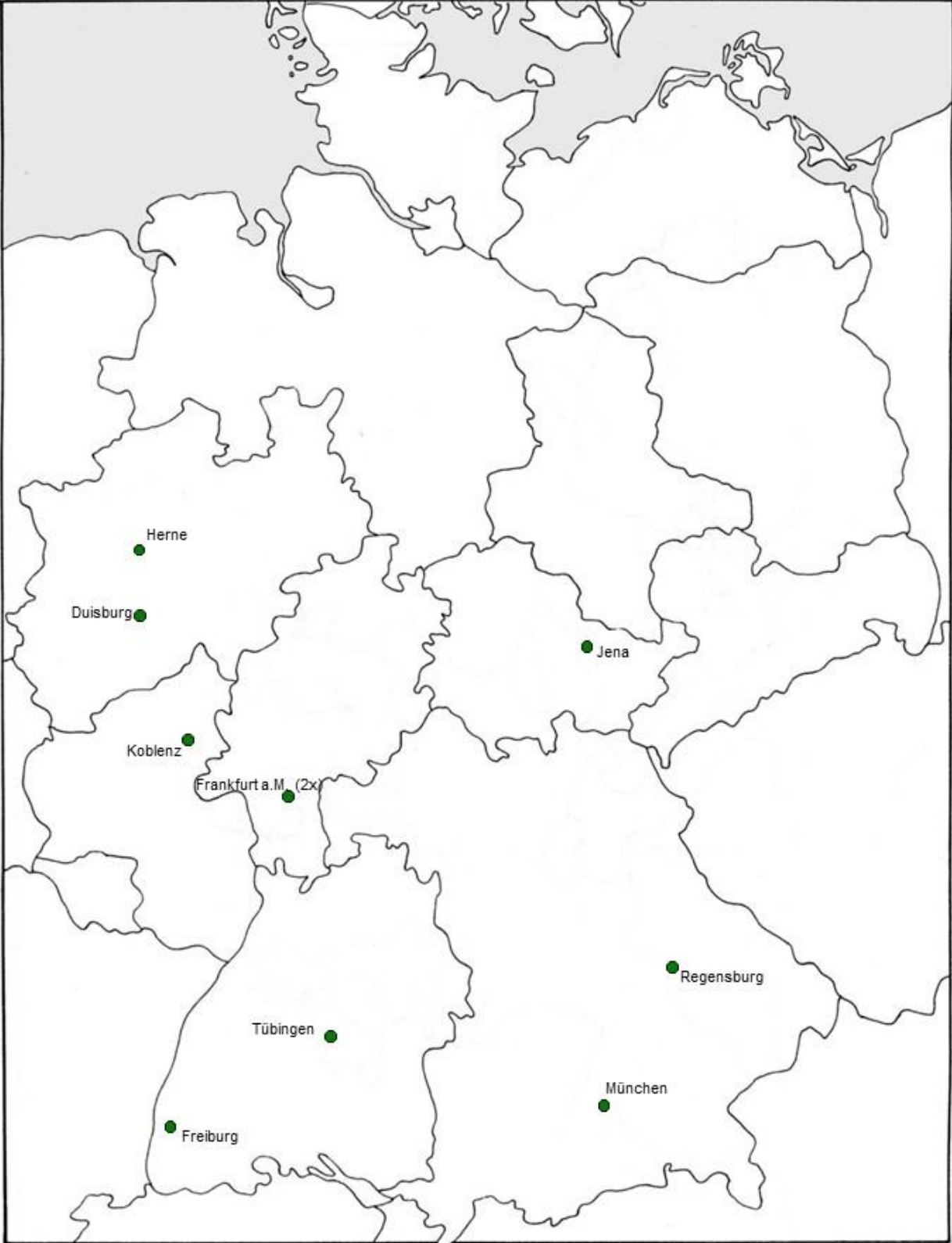


Tabelle 1: Teilnehmende Zentren in Deutschland:

Ort	Kontaktdaten
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel. 0203/50 03 04-0, Email: hellmis@urologicum-duisburg.de
Frankfurt/Main	Keine Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten vorhanden
Frankfurt/Main	Dr. Severine Banek, Tel.: 069/76 01-, Email: Severine.Banek@kgu.de
Freiburg	PD Dr. Markus Grabbert, Tel.: 0761/270-28 900, Email: studien.urologie@uniklinik-freiburg.de
Herne	Dr. med. Florian Roghmann, Tel.: 02323/49 92 301, Email: florian.roghmann@marienhospital-herne.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, Email: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Koblenz	PD. Dr. Christoph Lutz, Tel.: 0261/92 15-69 30, Email: Lutz@invo-koblenz.de
München	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, Email: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Tübingen	Prof. Dr. Steffen Rausch, Tel.: 07071/29-86 111, Email: Steffen.Rausch@med.uni-tuebingen.de
Regensburg	Dr. Marco Julius Schnabel, Tel. 0941 / 782 3512, mschnabel@csj.de

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien*	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung im CT/MRT nachgewiesen mit einem Urothelkarzinom in Nierenbecken, Harnleiter, Blase oder Harnröhre • Archiviertes Tumorgewebe zum Nachweis des muskelinvasiven oder metastasierten Urothelkarzinoms • ECOG 0 oder 1 • 18 Jahre oder älter • Unterzeichnete Einverständniserklärung • Für Kohorte 6: Keine vorherige Therapie des metastasierten/unresektablen Urothelkarzinoms mit Ausnahme von <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Rezidiv > 12 Monate nach letzter Behandlung - Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach Zystektomie mit Rezidiv > 12 Monate nach letzter Behandlung • Für Kohorte 6: Patienten, welche für Cisplatin ungeeignet jedoch geeignet für Carboplatin-Behandlung sind. • Für Kohorte 7: Keine vorherige Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (1L mUC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Vorliegen einer Immunschwäche • Vorherige Chemotherapie, Targetet small molecule Therapie oder Strahlentherapie innerhalb 2 Wochen vor Studientag 1 oder Patienten, die sich von einer solchen Therapie nicht erholt haben • Bekannte aktive ZNS-Metastasen oder karzinomatöse Meningitis • Aktive Herzerkrankung, Details siehe Protokoll • Anamnese von HIV-1 oder -2 mit unkontrollierter Virenlast • Aktive Hepatitis B oder C • Lebendimpfung inklusive COVID-19 innerhalb 30 Tagen vor erster Studientherapie • Immunsuppressive Therapie innerhalb von 3 Jahren vor erster Studientherapie • Anamnese einer interstitiellen Lungenerkrankung • Bei vorheriger Gabe von CPI muss ein behandlungsfreies Intervall von > 12 Monaten vorliegen

Abbildung 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf in Deutschland

Trophy-01 Rekrutierung in Deutschland

