



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

Folgelinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MIBC mit/ohne FGFR3-Alterationen (lf/mMIBC)

Later line therapy in muscle invasive locally advanced or metastatic invasive bladder cancer with/without FGFR3 alterations (la/mMIBC)

Eine offene Phase 1 Multicenter-Studie zu LOXO-435 (LY3866288) bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren inklusive Urothel Carcinom mit FGFR3 Alterationen (FORAGER-1) – Studie AB 104/25 der AUO

A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of LOXO-435 (LY3866288) in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors Including Urothelial Cancer with FGFR3 Alterations (FORAGER-1) – Study AB 104/25 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer¹, Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann², Prof. Dr. M. Retz³, Prof. Dr. A. Borkowetz⁴

¹AUO Geschäftsstelle, Oswald-Zobel-Str. 34, 76332 Bad Herrenalb, AUO@MeckEvidence.de

²Pressestelle der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

³Lead-PI Germany (LPIG) Prof. Dr. Margitta Retz, Urologische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München

⁴Studiengruppe Prostatakarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase oder des oberen Harntrakts wird die Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab und dem Antikörper-Drug-Konjugat Enfortumab-Vedotin als Erstlinientherapie durchgeführt, es sei denn es bestehen Kontraindikationen. Im weiteren Progress stehen platinhaltige Chemotherapien, bei Patienten mit nachweislich alterierten FGFR Rezeptor der pan-FGFR-Inhibitor Erdafitinib oder – unabhängig vom FGFR-Status – Vinflunin zur Verfügung. Allerdings wird die Therapie in einer späteren Linie immer schwieriger und für die Erstlinientherapie FGFR-alterierter Tumore und nach Erdafitinib-Versagen gibt es noch keine Daten.

Hier setzt die vorliegende Studie an. LOXO-435 ist ein selektiver FGFR3-Inhibitor, der spezifisch auf FGFR3 wirkt und weniger Toxizitäten durch FGFR1- und FGFR-2-Hemmung auslöst und auch für die FGFR3-Gatekeeper-Mutationen resistenter ist, die bei anderen FGFR-Inhibitoren deren Wirkpotential beschränken. Zunächst wird in der Phase 1a in zwei Kohorten eine Monotherapie mit Dosisescalation und Dosisoptimierung untersucht. Danach folgt in Phase 1b in unterschiedlichen Gruppen die Untersuchung der Wirksamkeit der ermittelten Dosis.

Dazu werden die Patienten in die folgenden Kohorten eingeteilt:

Kohorte A1 (Phase 1a): Alteration von FGFR3 oder dessen Liganden mit messbarer oder nicht-messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-1 und vorheriger Gabe aller angemessener Standardtherapien ODER Ablehnung solcher Therapien durch den Patienten ODER dem Fehlen einer solchen Standardtherapie. Die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, Vortherapie mit FGFR-Inhibitor erlaubt, aber nicht erforderlich.

Kohorte A2 (Phase 1a): Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration, messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-1, wenigstens eine Vortherapie, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, Vortherapie mit FGFR-Inhibitor erlaubt, aber nicht erforderlich. Die Kohorten A1 und A2 sind bereits geschlossen, die Studie befindet sich derzeit in der Phase 1b.

Kohorte B1 (Phase 1b): Histologischer Nachweis eines Urothelkarzinoms, lokal fortgeschritten oder metastasiert, messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-2, wenigstens zwei Vortherapien im fortgeschrittenen/metastasierten Setting, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, Vortherapie mit Erdafitinib erforderlich.

Kohorte B2 (Phase 1b): Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration, messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-2, wenigstens eine Vortherapie, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, FGFR-Inhibitor-naiv.

Kohorte B3 (Phase 1b): Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration, messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-1, wenigstens eine Vortherapie, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, Vortherapie mit FGFR-Inhibitor erlaubt, aber nicht erforderlich.

Kohorte B4 (Phase 1b): Histologischer Nachweis eines Urothelkarzinoms, lokal fortgeschritten oder metastasiert, messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-2, wenigstens zwei Vortherapien im fortgeschrittenen/metastasierten Setting, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, Vortherapie mit Erdafitinib erforderlich.

Kohorte B5 (Phase 1b): Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom mit FGFR3-Alteration, messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ECOG 0-1, keine systemische Vortherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms, die Anzahl der Vortherapien ist nicht limitiert, FGFR-Inhibitor-naiv.

Es gibt noch eine Kohorte C1 für nicht-urotheliale solide Tumoren, auf welche wir in diesem Artikel nicht näher eingehen. Patienten die dieser Kohorte zugeführt werden sollen, müssen eine FGFR3-Alteration aufweisen.

In der Phase 1a (Kohorte A1+A2) wird LOXO-435 als Monotherapie verabreicht. In den Kohorten B1, B2 und B4 wird LOXO-435 ebenfalls als Monotherapie verabreicht, Kohorte B3 kombiniert LOXO-435 mit Pembrolizumab während in Kohorte B5 eine dreifach-Kombination von LOXO-435, Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin verabreicht wird.

Hauptziel der Studie in Phase 1a ist die Dosisfindung. In Phase 1b ist das Hauptziel die Gesamt-Ansprech-Rate (Overall Response Rate, ORR) nach RECIST v1.1 sowie schwere unerwünschte Ereignisse und Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse. Als sekundäre Endpunkte werden untersucht: ORR gemäß Prüfer, Pharmakokinetik, Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis Ansprechen (TTR), progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitskontrollrate (DCR), Gesamtüberleben (OS) und Symptomveränderungen sowie Lebensqualität.

In diese internationale Studie sollen insgesamt 535 Patienten eingebracht werden, davon ca. 27 in 2 deutschen Zentren (siehe Abbildung 1). Die Zentren nehmen sehr gerne Patientenzuweisungen an, Kontaktdaten zu einem nahegelegenen Studienzentrum können Tabelle 1 entnommen werden. Für eine Vorauswahl geeigneter Patienten finden sich die Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 2. Abbildung 2 zeigt die bisherige Rekrutierung in Deutschland.

Der deutsche Lead-PI (LPIG) der Studie ist Frau Prof. Dr. Margitta Retz, München. Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist die Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg. Die Studie ist unter der Nummer NCT05614739 bei clinicaltrials.gov sowie unter 2022-502755-59-00 bei EUCT registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
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

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

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Histologisch bestätigtes muskelinvasives Urothelkarzinom von Blase oder oberem Harntrakt, lokal fortgeschritten oder metastasiert - Nähere Definitionen siehe Artikeltext - Vorliegen einer adäquaten Tumorgewebeprobe. Bei Fehlen einer entsprechenden Probe muss im Einzelfall über die Aufnahme entschieden werden	- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) - Unbehandelte oder unkontrollierte ZNS-Metastasen - Nachweis einer kornealen Keratopathie oder retinalen Erkrankung - Unkontrollierte Toxizitäten einer Vortherapie - Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland



Abbildung 2: Bisherige Rekrutierung in Deutschland (Stand III/25)

