

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-106 Avelumab

Stand: Juli 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Avelumab

[zur Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die Liste bezieht sich nur auf Arzneimittel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019
- Atezolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (19. April 2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab L01XC31 Bavenico®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> „Bavencio® als Monotherapie ist indiziert als Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.“
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...]
Doxorubicin L01DB01 Generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 Generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> • Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln • [...]
Gemcitabin L01BC05 Generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.
Vinflunin L01CA05 Javlor®	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<ul style="list-style-type: none">• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) <ul style="list-style-type: none">• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-106 (Avelumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews	9
3.4 Leitlinien	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	43
Referenzen	45

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CM(V)	Cisplatin/Methotrexate (/Vinblastine)
CP/CaP	Carboplatin/paclitaxel
CR	Komplette Remission
CrI	Credible interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DC	Docetaxel/cisplatin
DD	Dose dense
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GC(P)	Gemcitabine/cisplatin(/Paclitaxel)
GCa/GCarbo	Gemcitabine plus carboplatin
GDG	Guideline Development Group
GFR	Glomerular Filtration Rate
GIN	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HD	High Dose
HR	Hazard Ratio
IC	Immune Cell
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
imAE	immunemediated adverse events
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenös

LC	Larotaxel/cisplatin
M-CAVI	Methotrexate, carboplatin and vinblastine
MIBC	Metastatic Bladder Cancer
MV	Methotrexat/Vinblastin
MVAC	methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatinum
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall Remission Rate, Gesamtremissionsrate
OS	Overall Survival
PBCT	Platinum-based chemotherapy
PCG	Paclitaxel/cisplatin/gemcitabine
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programe Death Ligand 1
PFS	Progression-free survival
PR	Partial Response
PS	Performance Status
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Response Rate
RT	Radiotherapie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
TRAE	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
UC	urothelial cancer, Urothelkarzinom
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung inkl. Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 909 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen OffLabel): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin Therapie nicht infrage kommt

Vom 19. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 beschlossen, die Expertengruppen Off-Label mit wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beauftragen:

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder – die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie).

a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [3,5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neue Anwendungsgebiete (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie).

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- d) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Gwynn ME et al., 2018 [6].

The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma

Fragestellung

To summarize and evaluate immunotherapy agents targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1) recently approved for the treatment of metastatic urothelial carcinomas (UC).

Methodik

Population:

- Patients with metastatic urothelial carcinomas (UC)

Intervention:

- immunotherapy agents targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1)

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte:

- nicht spezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (2012 to June 2017), the American Society of Clinical Oncology (ASCO) abstract databases (2012 to June 2017 annual meetings/symposia), American Association for Cancer Research symposia (2012 to June 2017), and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTER). Additionally clinicaltrials.gov (pertinent studies) online searches, reference lists.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- English language phase I to III studies assessing PD-1 and PD-L1 in UC were incorporated
- Insgesamt eingeschlossene Studien: 7
- Relevant für das Anwendungsgebiet der Evidenzsynopse: 2 Studien

Charakteristika der Population:

- Atezolizumab: The IMvigor 210 trial was an open-label, multicenter, single-arm phase II study (n = 310) that evaluated the safety and efficacy of atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic UC. Patients were enrolled in 2 cohorts: cohort 1 consisted of those who received no prior therapies and were ineligible for PBCT, and cohort 2 included patients who experienced disease progression following PBCT. Study participants received 1200 mg intravenous (IV) atezolizumab every 3 weeks on day 1 until loss of clinical benefit. Patient tumor samples were assessed for PD-1 expression with an investigational immunohistochemistry test. The PD-L1 tumor-infiltrating IC status was the percentage of PD-L1–positive ICs in the tumor microenvironment. Patients were grouped according to percentage of PD-L1 expression as follows: IC0 (<1%), IC1 (1%-4%), and IC2/3 (≥5%). These groups were evenly matched in both cohorts.
- Pembrolizumab: The open-label, multicenter, phase II KEYNOTE-052 trial investigated pembrolizumab as a frontline treatment in platinum-ineligible patients. The study (n = 370) evaluated pembrolizumab (200 mg IV every 3 weeks) for safety and efficacy in PBCT-ineligible patients (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status >2, creatinine clearance <60 mL/min, ≥grade 2 neuropathy, New York Heart Association class III heart failure). The median age of the study population was 75 years (13% ≥85 years).

32. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389:67-76.

45. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 4502.

Qualität der Studien:

- openlabel, single-arm trials that have a high risk of selection, performance, and detection bias

Studienergebnisse:

- Atezolizumab
 - Results from the cisplatin-ineligible study (cohort 1). The primary endpoint was ORR according to RECIST criteria and was 23% in all patients. Unlike cohort 2, ORR was similar across all subgroups (28%, 24%, and 21% for IC2/3, IC1/2/3, and IC0, respectively), and median OS was lower in the IC2/3 patients as compared with IC0/1 patients (12.3 vs 19.1 months, respectively). Larger studies will need to confirm the OS results seen in both cohorts of the IMvigor 210 study because it was not adequately powered for that endpoint.
 - Rates of TRAEs were similar in cohort 1 of the IMvigor210 study; however, 1 patient died from sepsis, which was determined to be treatment related. Of the 12% of imAEs, 7% were grade 3/4; systemic steroids were necessitated in 36 (30%) patients
- Pembrolizumab:
 - The primary objective of the study was ORR in all patients and in PD-L1+ patients by CPS. With a median 8-month follow-up, the ORR was 24% in all patients and was improved in patients with CPS ≥10% (47%). The median duration of response has not been reached (range = 1+ to 18+ months). Given the estimation that approximately 30% to 50% of patients with advanced UC may not be candidates for PBCT, pembrolizumab may represent a treatment paradigm shift in this vulnerable patient population, providing antitumor activity with a tolerable adverse event profile.

- The toxicity profile in the predominantly elderly population of the KEYNOTE-052 study was similar to the KEYNOTE-045; 65% experienced any grade TRAE, with 18% being grade 3/4. Immune-mediated adverse events occurred in 21% of patients

Anmerkung/Fazit der Autoren

The recent emergence of immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 pathway have demonstrated promising efficacy in the treatment of metastatic UC, as both first-line therapy for cisplatin-ineligible patients and those who have disease progression following PBCT. The improved tolerability of these agents is very attractive; however, these agents provide their own challenges such as managing imAEs. Whereas these agents have promising phase 2 data, which have led to accelerated approvals, critical phase 3 data are beginning to emerge.

Kommentare zum Review

Es handelt sich hier um eine narrative Zusammenfassung der bislang existierenden Studien zu Immuntherapien zur Behandlung des metastasierten UC sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinienbehandlung. Aus diesem Grund wurden ausschließlich Daten zu den Arzneimitteln extrahiert, die eine Zulassung für die Erstlinienbehandlung in Deutschland besitzen. Lediglich zwei Studien sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant.

Wang Y et al., 2018 [10].

Different Chemotherapy Regimens in the Management of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: a Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

to conduct a comprehensive comparison of different chemotherapy regimens for advanced or metastatic UC in terms of survival benefits or adverse events.

Methodik

Population:

- advanced or metastatic UC

Intervention/Komparator:

- Ten chemotherapy regimens were ultimately enrolled: paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG), gemcitabine/cisplatin (GC), gemcitabine/ cisplatin/ monoclonal (GC+monoclonal), larotaxel/cisplatin (LC), methotrexate/vinblastine/doxorubicin/ cisplatin (MVAC), docetaxel/cisplatin (DC), carboplatin/paclitaxel (CP), gemcitabine/cisplatin/sorafenib (GC+sorafenib), gemcitabine/carboplatin, cisplatin

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR)
- OS
- Progression-free survival (PFS)/Time to progression (TTP),
- adverse events including grade 1-5 Thrombocytopenia, Neutropenia, Anemia, Leukopenia and Diarrhea

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE and Web of Science up to September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs with 3, 196 patients

Charakteristika der Population:

- predominantly trials in a first-line setting
- Just Hussain with patients of 1st and 2nd line included

25 Hsieh MC, Huang CH, Chiang PH, Chen YY, Tang Y, Su YL: Tailored Selection of First-Line Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma of Bladder. *J Cancer* 2016;7:1347-1352.

26 Oudard S, Culine S, Vano Y, Goldwasser F, Théodore C, Nguyen T, Voog E, Banu E, Vieillefond A, Priou F: Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine + platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer* 2015;51:45-54.

27 Hussain M, Daignault S, Agarwal N, Grivas PD, Siefkerradtke AO, Puzanov I, Macvicar GR, Levine EG, Srinivas S, Twardowski P: A Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine/Cisplatin With or Without Cetuximab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. *Cancer* 2014;120:2684.

28 Krege S, Rexer H, Vom DF, De GP, Klotz T, Retz M, Heidenreich A, Kühn M, Kamradt J, Feyerabend S: Prospective randomized double-blind multicentre phase II study comparing gemcitabine and cisplatin plus sorafenib chemotherapy with gemcitabine and cisplatin plus placebo in locally advanced and/or metastasized urothelial cancer: SUSE (AUO-AB 31/05). *BJU Int* 2014;113:429-436.

29 Sternberg CN, Skoneczna IA, Castellano D, Theodore C, Blais N, Voog E, Bellmunt J, Peters F, Leguenec S, Cerbone L: Larotaxel with Cisplatin in the First-Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: A Randomized, Active-Controlled, Phase III Trial (CILAB). *Oncology* 2013;85:208-215.

30 Bellmunt J, Von dMH, Mead GM, Skoneczna I, De SM, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Pazares L, Laufman LR: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107.

31 Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyri A, Xanthakis I, Tsiatas M, Koutoulidis V, Constantinidis C: Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol* 2013;24:1011-1017.

32 Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, Amadori D, Onat H, Marini L: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134-141.

33 Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17:118-122

34 Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA, Hellenic Cooperative Oncology G: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:220-228.

35 Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100:1639-1645.

36 Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, Palmeri S, Gebbia V, Mancarella S, Sobrero A, Pezzella G, Comella P, Mangiameli A, Muci D: Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep* 2005;13:283-287.

37 Lehmann J, Retz M, Steiner G, Albers P, Jaeger E, Knuth A, Lippert C, Koser M, Stockamp K, Otto C, Melchior H, Fassmann C, Potratz C, Loch T, Derigs HG, Becker T, Kalble T, Piechota HJ, Hertle L, Weinknecht S, et al.: [Gemcitabine/cisplatin vs. MVAC. 5 year survival outcome of the phase III study of chemotherapy of advanced urothelial carcinoma in Germany]. *Urologe A* 2003;42:1074-1086.

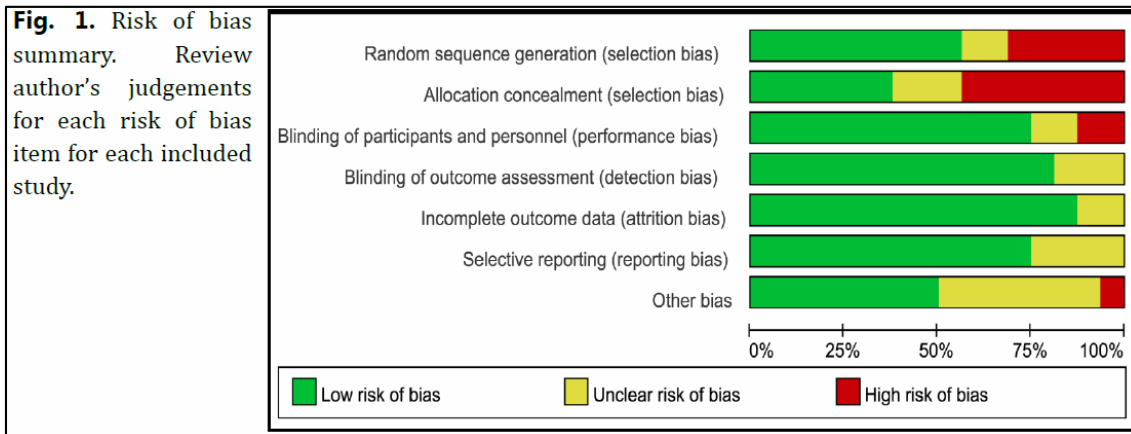
38 von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.

39 Scott B, Saxman KJP, Lawrence H, Einhorn, E. David Crawford, Ian Tannock, Derek Raghavan, Patrick J. Loehrer, Sr, and Donald Trump: Long-Term Follow-Up of a Phase III Intergroup Study of Cisplatin Alone or in Combination With

Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1997;15:2564-2569.

40 Patrick J. Loehrer S, Lawrence H. Einhorn, Paul J. Elson, E. David Crawford, Philip Kuebler, Ian Tannock, Derek Raghavan, Robin Stuart-Harris, Michael F. Sarosdy: A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination With Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1992;10:1066-1073.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Netzwerkgeometrie: Siehe Anhang
- SUCRA probabilities of different chemotherapy regimens on clinical outcomes (Tabelle 1)

Intervention	PCG	GC	GC+Monoclonal	LC	MVAC	DC	CP	G+Carboplatin	GC+Sorafenib	Cisplatin
ORR	80.25%	66.50%	56.53%	38.82%	55.36%	25.50%	44.65%	44.63%	71.74%	11.02%
Overall survival	78.89%	61.61%	66.21%	42.09%	69.41%	38.70%	44.79%	14.08%	59.79%	19.42%
PFS/ TTP	78.90%	65.76%	59.71%	22.64%	64.53%	24.83%	34.89%	61.91%	67.94%	13.89%
Thrombocytopenia	71.01%	76.30%	60.65%	23.50%	47.46%	17.79%	32.34%	77.31%	64.18%	24.45%
Neutropenia	60.06%	41.74%	36.74%	11.99%	60.13%	32.05%	16.24%	56.05%	-	-
Anemia	54.08%	64.93%	57.54%	55.25%	42.18%	36.88%	88.49%	69.93%	59.06%	46.30%
Leukopenia	52.76%	45.34%	51.11%	24.50%	42.50%	-	-	54.35%	33.31%	11.12%
Diarrhea	28.07%	18.70%	40.60%	54.41%	48.62%	34.02%	-	30.90%	59.67%	-

Table 1. The SUCRA probabilities of different chemotherapy regimens for advanced/metastatic urothelial carcinoma on clinical outcomes. SUCRA: the value of surface under the cumulative ranking curve (The higher the SUCRA value, the higher possible ranking was that of the treatment.); ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS/TTP: Progression-free survival/ Time to progression; PCG=paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine; GC=gemcitabine/cisplatin; monoclonal=trastuzum/cetuximab; MVAC= methotrexate/ vinblastine/doxorubicin/cisplatin; LC=larotaxel/cisplatin; DC=docetaxel/cisplatin; CP=carboplatin/ paclitaxel; GC+sorafenib=gemcitabine/cisplatin/sorafenib; G+Carboplatin= gemcitabine/carboplatin Overall response rate (ORR): 14 studies including all chemotherapy regimens

- Overall response rate (ORR): 14 studies including all chemotherapy regimens
- Overall survival (OS): 14 studies including all chemotherapy regimens
 - PCG, GC and MVAC showed a better OS, compared with gemcitabine/carboplatin (HR=0.44, 95% CrI 0.21-0.94; HR=0.51, 95% CrI 0.26-1.0; HR=0.49, 95% CrI 0.24-0.99, respectively). PCG, GC and MVAC also displayed a better OS, compared with cisplatin (HR=0.55, 95% CrI 0.36-0.89; HR=0.64, 95% CrI 0.47-0.91; HR=0.62, 95% CrI 0.48-0.80, separately). As indicated by the results of rank probabilities and SUCRA, PCG, MVAC, GC+monoclonal, GC, GC+sorafenib, CP, LC, DC, cisplatin and gemcitabine/carboplatin indicated a decreasing tendency of the OS.
- Progression-free survival (PFS) / Time to progression (TTP): 13 studies including all chemotherapy regimens
 - PCG and GC showed a better survival benefit, compared with LC (HR=0.52, 95 % CrI 0.28–0.98; HR=0.60, 95 % CrI 0.37– 0.96, separately); PCG, GC and MVAC displayed a

longer PFS/TTP, compared with cisplatin (HR=0.45, 95 % CrI 0.23–0.87; HR=0.52, 95 % CrI 0.32–0.85; HR=0.52, 95 % CrI 0.34–0.81, respectively). As indicated by the results of rank probabilities and SUCRA, the chemotherapy regimens from best to worst were PCG, GC+sorafenib, GC, MVAC, gemcitabine/carboplatin, GC+monoclonal, CP, DC, LC and cisplatin indicating a decreasing tendency of the OS

- Adverse events (Thrombocytopenia, Neutropenia, Anemia, Leukopenia, Diarrhea):
 - Thrombocytopenia: 16 studies including all chemotherapy regimens
 - Neutropenia: 13 relative studies with 8 chemotherapy regimens.
 - Anemia: 15 eligible studies with all chemotherapy regimens
 - Leukopenia: 10 studies including 8 different chemotherapy regimens
 - Diarrhea: 11 recruited studies including 8 chemotherapy regimens

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite more adverse events, adding a paclitaxel or sorafenib into the first-line GC regimen seemed to have a better effectiveness in the treatment of advanced/metastatic UC and these provided a train of thought for developing the next generation of chemotherapy drugs. More attention should be paid not only to the survival benefits, but also to the increased incidence of adverse events. When considering the survival benefit and the adverse events, GC or MVAC remained the mainstay of chemotherapy regimens. General medical conditions, as well as the extent of the disease, should be taken into consideration by clinicians who could, then, weigh the merits of these approaches to best suit the survival benefits of qualified patients. Larger sample sizes of strictly designed randomized controlled trials were required to validate our findings.

Kommentare zum Review

Bei einigen Chemotherapie Regimen handelt es sich um einen Off-Label Use. Laut Liste der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet besitzen lediglich Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat und Gemcitabin in Deutschland eine Zulassung.

Freshwater T et al., 2019 [1].

Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible

Fragestellung

The purpose of this systematic literature review (SLR) and meta-analysis was to compile the response of historic treatment options in first-line settings for patient populations who are cisplatin ineligible.

Methodik

Population:

- patient populations who are cisplatin ineligible

Intervention/ Komparator:

- singleagent or combination therapy given in the first-line setting for cisplatin-ineligible patients with A/M UC, including but not limited to carboplatin, gemcitabine, paclitaxel, methotrexate, vinflunine, vinblastine, epirubicin, docetaxel, oxaliplatin, and doxorubicin.

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), duration of response (DOR), and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1991 to June 2016 (PubMed (Medline), Cochrane, and Embase databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration criteria assessed the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 studies (21 arms; N= 810)

Charakteristika der Population:

- Only 1 phase II/III study²⁹ was found, with a sample size of 118. ORR was reported for all studies, and median ORR ranged from 8% to 56.4%. There was a paucity of DOR data: only 3 studies (4 arms) reported DOR; OS was presented in 16 studies. Treatments used in the studies were heterogenous. The combination of gemcitabine+carboplatin, which is the NCCN recommended standard regimen for first-line treatment of cisplatin-ineligible patients with A/M UC, was used in 6 studies, and the combination of carboplatin+methotrexate+vinblastine was used in 2 studies. All other treatments were only used in a single study, leading to difficulties for performing meta-analyses for these treatments. Even for the carboplatin+methotrexate +vinblastine combination, a meta-analysis was only performed for ORR, because DOR and OS data for some studies were not available.

TABLE 1. Summary of All 18 Studies Included in the Systematic Literature Review

Treatment	Phase	N APaT	ORR, % (95% CI)	Median DOR Months (range)	Median OS Months (range or 95% CI)	References
Doxorubicin+gemcitabine followed by carboplatin+paclitaxel	II	25	56.0 (35.0-76.0)	NR	15.0 (11.0-30.0)	Galsky et al ¹²
Carboplatin+methotrexate+vinblastine	II/III	118	21.2*	NR	8.1	De Santis et al ¹³
Bevacizumab+carboplatin+gemcitabine	II	51	45.2*	NR	13.9 (11.9-18.1)	Balar et al ¹⁴
Carboplatin+gemcitabine	Retrospective analysis	22	27.3*	NR	NR	Kim et al ¹⁵
Carboplatin+gemcitabine	II/III	118	36.4*	NR	9.3	De Santis et al ¹³
Carboplatin+gemcitabine	II	55	36.7*	NR	7.2	Linardou et al ¹⁶
Carboplatin+gemcitabine	NR	16	44.0	NR	NR	Bellmunt et al ¹⁷
Carboplatin+gemcitabine	II	17	52.7*	7.0 (5.0-13.0)	10.0	Carles et al ¹⁸
Carboplatin+gemcitabine	II	31	25.8*	NR	9.8 (4.7-14.9)	Bamias et al ¹⁹
Carboplatin+methotrexate+vinblastine	II	25	44.2*	NR	8.0 (N = 9)†	Bellmunt et al ¹¹
Carboplatin+paclitaxel	II	37	24.3 (11.9-41.7)	NR	7.1	Vaughn et al ²⁰
Carboplatin+vinflunine	II	35	28.6	7.7	12.8 (9.5-17.7)	De Santis et al ²¹
Docetaxel	N/R	11	45.4	NR	11.0	Dimopoulos et al ²²
Doxorubicin+gemcitabine+paclitaxel	II	39	56.4 (39.6-72.2)	NR	14.4	Siefker-Radtke et al ²³
Fluorouracil+irinotecan+mitomycin	II	36	16.7*	NR	5.4 (3.3-8.4)	Bhattacharyya et al ²⁴
Gemcitabine	II	21	43.0 (22.0-66.0)	NR	5.4 (3.3-13.4)	Culine et al ²⁵
Gemcitabine+epirubicin	II	38	39.5 (25.1-55.1)	5.7 (1.6-21.4)	8.0 (3.4-12.7)	Ricci et al ²⁶
Gemcitabine+oxaliplatin	II	22	27.0 (11.0-50.0)	NR	8.1 (3.7-10.7)	Culine et al ²⁵
Gemcitabine+vinflunine	II	34	44.1	8.2	14.0 (8.3-20.1)	De Santis et al ²¹
Gemcitabine+vinorelbine	II	21	47.6	NR	15.0 (10.5-19.4)	Türkölmez et al ²⁷
Sunitinib	II	38	8.0 (1.7-21.4)	NR	8.1 (4.0-12.2)	Bellmunt et al ²⁸

*Calculated ORR using N APaT.

†Median OS only reported for 9 patients with metastatic disease.

CI indicates confidence interval; DOR, duration of response; N APaT, number of all patients as treated; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival.

Qualität der Studien:

- A single-arm trial design was featured in 14 of 18 trials, and Kim et al¹⁵ is a retrospective analysis that has unbalanced baseline characteristics in the 2 treatment arms and a small number of patients included in the statistical analysis, both of which could result in high risk of selection bias. However, the risk was mitigated by the fact that a SLR was conducted, and all relevant randomized clinical trials were included in the meta-analysis (N = 3 studies).
- All but 1 study (Bhattacharyya et al²⁴) displayed a low risk of attrition bias.
- All 18 trials were found to have uniformly low risk of reporting bias and generally low risk for other biases. Four trials^{13,15,16,23} were found to be at some risk of bias because of potential investigator conflicts of interest. However, these relationships were disclosed in their respective publications.
- In summary, there was a low risk for bias overall, and the risk of selection bias, the highest potential source of bias in the studies included in the meta-analysis, was mitigated by the performance of SLR.

Studienergebnisse:

Overall Response Rate (N=18 Studien)

- For all studies (21 arms; N= 810), across 14 different treatments (range, 0.08 to 0.56).
- The pooled analysis yielded an ORR of 0.36 (95% CI, 0.30-0.42). The I² of 60.4% (P < 0.001) suggested the presence of significant heterogeneity.
- A meta-analysis of ORR was performed subsequently for trials assessing carboplatin+gemcitabine (6 arms; N = 259) and carboplatin+methotrexate+vinblastine (2 arms; N = 143). The reported median ORRs from carboplatin+gemcitabine treatment ranged from 0.26 to 0.53, and the pooled estimate was 0.36 (95% CI, 0.30-0.42), the same as that for the overall ORR. Heterogeneity was not detected among trials using carboplatin+gemcitabine (I² = 0; P = 0,47).
- As for the carboplatin+methotrexate+ vinblastine group, the pooled estimate was 0.30 (95% CI, 0.13- 0.55), and heterogeneity was considerable (I² = 81.48%; P = 0.02), because of the >2-fold difference in ORR reported in the 2 studies.

Duration of Response

- The reported median DOR for the 3 studies which assessed carboplatin+gemcitabine, carboplatin+vinflunine, gemcitabine+epirubicin, and gemcitabine+vinflunine ranged from 5.7 to 8.2 months (4 arms; N = 124). Using log-transformed data, the pooled estimate of median DOR was 6.98 months (95% CI, 5.65-8.63). An I² value of 0% indicated no heterogeneity of trials (P = 0.61). For the carboplatin+gemcitabine study, the median DOR was 7 months (95% CI, 4.34-11.29).

Overall Survival

- The reported median OS (18 arms; N = 747) ranged from 5.4 to 15.0 months. Using the log-transformed OS data, the pooled estimate of median OS was 9.84 months (95% CI, 8.37- 11.57). Significant between-study heterogeneity was found (I² = 69.67, P < 0.001).
- Four treatment arms (N = 221) reported median OS among patients on carboplatin+gemcitabine therapy, with median OS ranging from 1.0 to 7.2 months. Using log-transformed data, the estimated pooled median OS was 8.39 months (95% CI, 7.05-9.98), with no apparent heterogeneity (I² = 28.35%, P = 0.24)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this SLR clearly demonstrate the paucity of clinical studies in patients with A/M UC who are ineligible to receive cisplatin-based therapy in the first-line setting and highlight the limitations of conventional treatment in this patient population. The most commonly administered therapy in the first-line setting for cisplatin-ineligible patients was carboplatin+gemcitabine, before recent atezolizumab and pembrolizumab approvals. Although carboplatin+gemcitabine is among the more active and tolerable treatment options available, responses remain infrequent and short-lived, and survival is limited.

As such, consensus guidelines such as NCCN recommend participation in a clinical trial for cisplatin- ineligible patients. These results highlight the significant unmet medical need for alternative first-line treatment options for this patient population, including the development of novel therapies that can create real improvement in long-term outcomes. The approval of atezolizumab and pembrolizumab has provided alternatives for this patient population.

3.4 Leitlinien

AWMF, DKG, DKH, 2020 [7].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms,
Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL

Zielsetzung/Fragestellung

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- selektive Recherche nach Leitlinien im Juli 2017 (u.a. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Association of Urology (EAU))
- Abstractscreening aktueller Kongresspublikationen im Juli 2017 (u.a. American Society of Clinical Oncology (ASCO))
- systematische, jedoch selektive Literaturrecherchen in der Datenbank Medline via PubMed im Dezember 2017

LoE

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

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Diese S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis September 2021 gültig.
- Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie (Version 2.0)

Das Kapitel zur Systemtherapie des metastasierten Blasenkarzinoms wurde aufgrund mehrerer Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren überarbeitet. Es erfolgten folgende Änderungen:

1. Geänderte Empfehlung 9.11. zu prädiktiven Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie.
2. Die Empfehlung zur Definition von nicht Cisplatin-geeigneten Patienten wurde modifiziert – siehe Empfehlung 9.18.
3. Für den Einsatz von Chemotherapien bei nicht-Cisplatin geeigneten Patienten wurde die Empfehlung 9.20. modifiziert. Zwei Empfehlungen/Statements wurden in diesem Kapitel entfernt.
4. Zum Einsatz von Immuntherapien bei nicht-Cisplatin geeigneten Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase wurden die Empfehlungen 9.22., 9.23., 9.24. und 9.25. neu erstellt.
5. Bezüglich der Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien wurde die Empfehlung 9.26. neu erstellt.
6. Für die Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase wurden die Empfehlungen 9.27., 9.31., 9.32. und 9.33. aktualisiert. Neu hinzu kamen die Empfehlungen 9.28., 9.29., 9.30. und 9.34. Zwei Empfehlungen aus der Vorversion wurde entfernt.

Empfehlungen

9.6.1. Erstlinientherapie für Cisplatin-geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

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]	
	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	

9.14.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1-	Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität.	
	Primärrecherche: [966]	
	Starker Konsens	

9.15.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt keinen eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.	
	Primärrecherche: [927]	
	Starker Konsens	

9.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
EK	Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Restaging alle 2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.17.	Konsensbasiertes Statement	Geprüft 2019
EK	Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.12

Erste Hinweise für einen positiven Effekt von Cisplatin auf das tumorspezifische und Gesamtüberleben beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase ergaben sich 1989 im Rahmen einer Fallserie mit dem MVAC-Schema. 36 % der Patienten erreichten eine komplette Remission, wobei hierzu bei einem Drittel der Patienten zusätzlich die Resektion von Residuen notwendig war. Das mediane Überleben der Patienten mit kompletter Resektion betrug 38 Monate [963]. Derartig gute Überlebensdaten waren mit keiner anderen Therapie bisher erreicht worden. Zwar ließen sich in nachfolgenden Studien mit dem MVAC-Schema derartig lange Überlebensraten nicht reproduzieren, die Anwendung von Cisplatin brachte aber auch in weiteren Therapieschemata einen Vorteil.

Die Bedeutung von Cisplatin bestätigte sich in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie von Mead et al., in der MV (Methotrexat/Vinblastin) versus CMV (Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin) verglichen wurden. Von 214 eingeschlossenen Patienten wiesen 181 ein Urothelkarzinom der Harnblase, 23 ein solches im oberen Hamtrakt auf. Das Gesamtansprechen betrug 19 % für MV und 46 % für CMV, die Progressionsrate lag bei 68 und 32 %. Auch das mediane progressionsfreie Überleben (3 vs 5,5 Monate) bzw. Gesamtüberleben (4,5 vs 7 Monate) war im CMV-Arm höher. Die Toxizität erhöhte sich allerdings durch Cisplatin. 5 Patienten (4 %) verstarben an der Therapie (2x kardial bedingt, 1x bei Nephrotoxizität und 1x aufgrund einer Sepsis). Weitere 16 Patienten (15 %) wiesen unter CMV Grad III-IV Toxizitäten (Neutropenie, Thrombopenie, neutropenes Fieber) auf, wohingegen unter MV keine Grad III/IV Toxizitäten auftraten und keine Patienten therapiebedingt verstarben. Prognostische Faktoren waren der Performance Status des Patienten und das Ausmaß der Erkrankung [964].

Hintergrund zu 9.13

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie verglichen von der Maase et al. die Gabe von MVAC (n=203) versus GC (n=200). Die Ansprechraten betragen 46 % für MVAC (12 % CR, 34 % PR) und 49 % für GC (12 % CR, 37 % PR). Die Zeit bis zum Progress betrug für beide Schemata 7,4 Monate. Auch das Gesamtüberleben war mit 14,8 Monaten für MVAC und 13,8 Monaten für GC vergleichbar. Das Überleben nach 6, 12 und 18 Monaten betrug für MVAC 81, 63 und 38 %, für GC 82, 58 und 37 %. Aus statistischer Sicht war die Studie als Überlegenheitsstudie ausgelegt (GC besser als MVAC). Der primäre Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings war die Studie in ihrer Fallzahlberechnung aber nicht als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, so dass sich formal auch nicht schlussfolgern lässt, dass GC gleich effektiv wie MVAC ist. Das Toxizitätsprofil war mit GC aber signifikant günstiger: Die MVAC-Patienten erhielten im Median 4 Zyklen, in 63 % war eine Dosisreduktion nötig. Von GC wurden im Median 6 Zyklen verabreicht, eine Dosisreduktion erfolgte in 37 % der Fälle. Der Anteil an Grad III/IV Toxizitäten war mit 27 % unter GC zwar höher als mit 18 % unter MVAC. Neutropenes Fieber, Sepsis und Mukositis waren unter MVAC mit 14, 12 und 22 % aber signifikant höher als unter GC mit 2, 1 und 1 %. An der Therapie verstarben 3 vs 1 % der Patienten (n.s.). Ungünstige Prognosefaktoren für die Zeit bis zum Progress waren ein Performance Status < 80, ein Alter \geq 70 und erniedrigte Werte für die alkalische Phosphatase. Für das Gesamtüberleben waren ein Performance Status < 80, der Nachweis viszeraler Filiae und erniedrigte AP-Werte von Bedeutung [930]. Die Langzeitauswertung der Daten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben bzw. 5 Jahres PFS von 8,3 Mo und 11,3 % für MVAC sowie 7,7 Mo und 9,8 % für GC. Auch in dieser Analyse wurden prognostische Faktoren im Hinblick auf das 5-Jahres- Gesamtüberleben untersucht. Positive Prognosefaktoren waren ein Performance Status > 70, das Fehlen von viszeralen Filiae, \leq 3 Metastasenlokalisationen und eine normale AP. Waren keine viszeralen Metastasen nachweisbar, betrug das 5-Jahres- Gesamtüberleben 20,9 %, fanden sich dagegen viszerale Filiae, lag dies bei nur 6,8 % [4, 967].

Bamias et al. randomisierten 111 Patienten für Docetaxel und Cisplatin (DC) versus 109 für MVAC. Die Zweierkombination wurde alle 3 Wochen, MVAC alle 4 Wochen verabreicht. Die Gabe von G-CSF in beiden Schemata war obligat. Unter MVAC kam es in 23 %, unter DC in 13 % zu kompletten Remissionen (CR). Das Gesamtansprechen war mit 54 % im MVAC-Arm signifikant besser (p=0,017) als im DC-Arm mit 37 %. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Vorteil für MVAC bzgl. der medianen Zeit bis zur Progression und dem medianen Gesamtüberleben: 9,4 vs 6,1 Monate (p= 0,003) und 14,2 vs 9,3 Monate (p=0,026). Das Nebenwirkungsspektrum war unter DC jedoch signifikant geringer: Neutropenie III/IV 19 % vs 36 % (p=0,006), Thrombopenie III/IV 1 % vs 6 % (p=0,046), Sepsis 4 % vs 12 % (p=0,001). In der multivariaten Analyse waren viszerale Filiae und ein schlechter Performance Status unabhängige ungünstige Prognosefaktoren [968]. Bei schlechterer Effektivität setzte sich die Zweierkombination mit Docetaxel und Cisplatin trotz geringerer Nebenwirkungen gegenüber dem MVAC-Schema nicht durch, im Gegensatz zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass gerade die in der multivariaten Analyse erwähnten signifikanten Prognosefaktoren in den beiden Therapiearmen ungleich verteilt waren. Im MVAC-Arm waren signifikant mehr Patienten mit PS0 und weniger Patienten mit PS2 als im DC-Arm (p=0,04). Auch war der Anteil an viszeralen Metastasen im DC-Arm etwas höher.

Stemberg et al. randomisierten 263 Patienten (224 mit Urothelkarzinom der Harnblase, 39 des oberen Hamtraktes) für das konventionelle MVAC-Schema (n=129) versus Hochdosis-MVAC (n=134). Das konventionelle MVAC wurde alle 4 Wochen verabreicht, HD-MVAC wurde alle 2 Wochen gegeben. Die begleitende Gabe von G-CSF war im HD- Arm obligat. Zeigten sich unter dem konventionellen MVAC 12 CR und 53 PR sowie ein Gesamtansprechen von 53 %, waren es für HD-MVAC 28 CR (p=0,009) und 55 PR, Gesamtansprechraten 62 % (p=0,06). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Mo für MVAC und 9,1 Mo für HD-MVAC (p= 0,037), das Gesamtüberleben 14,1 und 15,5 Mo (p=0,122). Ein Langzeitüberleben (> 32 Mo) zeigten 10,1 % im MVAC- und 14,1 % im HD-MVAC-Arm (p=0,349). Durch die obligate Gabe von G-CSF waren die Hämatotoxizität und Mukositis im HD-MVAC-Arm deutlich geringer: Leukopenie III/IV 62 % vs 20 %; Neutropenes Fieber 26 % vs. 10 %; Thrombopenie III/IV 17 % vs 22 %; Mucositis III/IV 17 % vs 10 % [931].

Eine Langzeitauswertung der Studie mit einem medianen Follow-up von 7,3 Jahren bestätigte die Daten. Das 5-Jahres-Überleben betrug 21,8 % im HD-MVAC-Arm gegenüber 13,5 % im MVAC-Arm (p=0,042). Im MVAC-Arm verstarben 76 %, im HD- MVAC-Arm 64,9 % der Patienten am Tumor [965].

Hintergrund zu 9.14

Bamias et al. verglichen GC und MVAC, jeweils verabreicht im 2 Wochen Rhythmus. Die Gabe von G-CSF war obligat. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Insgesamt wurden 130 Patienten randomisiert. Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben betragen für GC 7,8 und 18 Monate (von der Maase Gesamtüberleben 13,8 Monate), für MVAC 8,5 und 19 Monate. Grad III/IV Toxizitäten traten in 44 % unter GC und 50 % unter MVAC auf. Ein Therapieabbruch resultierte in 3 % und 13 %. Im MVAC-Arm verstarben 2 Patienten an einer Sepsis [966].

Hintergrund zu 9.15

Bellmunt et al. verglichen in einer prospektiv randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie Gemcitabin/ Cisplatin (n=314) und die Erweiterung der Kombination mit Paclitaxel (n=312). Das Gesamtansprechen erreichte 43,6 % für GC und 55,5 % für GCP (p=0,0031). Bei einem medianen Follow up von 4,6 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 7,6 Monate für GC und 8,3 Monate für GCP (p=0,113), das Gesamtüberleben 12,7 Monate für GC und 15,8 Monate für GCP (p=0,075). Schlossman bei der Analyse die Patienten mit einem Urothelkarzinom im oberen Hamtrakt aus, war der Unterschied im Gesamtüberleben signifikant (GC: 11,9 Monate; GCP 15,9 Monate p=0,025). Auf der anderen Seite waren die Nebenwirkungen teilweise unter GCP signifikant höher: Grad IV Neutropenie mit GC 20 %, mit GCP 36 %, p=0,001; febrile Neutropenie mit GC 4,3 %, mit GCP 13 %, p=0,001. Grad IV Thrombopenien traten unter GC signifikant häufiger auf: 6 % vs 4 % (p=0,03). Insgesamt kam es unter GC in 15 % und unter GCP in 20 % zu schweren Nebenwirkungen. An der Therapie verstarben unter GC 3 und unter GCP 6 Patienten [927].

Prognostisch ungünstige Faktoren waren ein verminderter Performance Status, das Vorhandensein von Metastasen an sich, viszerale Metastasen und die Anzahl an Risikofaktoren gemäß dem MSKCC-Scor (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Hintergrund zu 9.16

Betrachtet man das Toxizitätsprofil der verschiedenen Studien zur Erstlinientherapie, so erscheint es sinnvoll, das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig zu prüfen, um die Patienten nicht längerfristig einer unnötigen Toxizität auszusetzen. Entsprechend wurde in den meisten Studien, in denen die Zyklusdauer 21-28 Tage betrug, nach jeweils 2 Zyklen ein Restaging durchgeführt [927, 930, 931]. In der Studie von Bamias et al., in denen dosisintensivierte Schemata alle 2 Wochen verabreicht wurden, erfolgte ein Restaging nach jeweils 4 Zyklen [966]. In einem Review zu Art und Häufigkeit der Bildgebung bei urologischen Tumoren wurde für das metastasierte Urothelkarzinom ein erstes Restaging nach 2 Zyklen und dann nach jedem weiteren Zyklus empfohlen [320].

Hintergrund zu 9.17

In eine Metaanalyse zur Erstlinien-Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom mit Cisplatin- und Carboplatin-haltigen Chemotherapien gingen vier prospektiv randomisierte Studien mit 286 Patienten ein. Vergleichende Aussagen konnten nur zum Ansprechen der Tumoren gemacht werden. Hier schnitt Cisplatin signifikant besser ab: Komplettremissionen 13-25 % mit Cisplatin, 0-11 % mit Carboplatin; Gesamtansprechen 36-71 % mit Cisplatin, 28-56 % mit Carboplatin [969].

Referenzen aus Leitlinien

964. Mead, G.M., et al., A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer, 1998. 78(8): p. 1067-75.
965. Stemberg, C.N., et al., Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006. 42(1): p. 50-4.
966. Bamias, A., et al., Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol, 2013. 24(4): p. 1011-7.
967. Roberts, J.T., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 5: p. v118-22.

9.6.2. Erstlinientherapie für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad B	Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> • WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 70\%$ • Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.19.) • Hörverlust in der Audiometrie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4) • Periphere Neuropathie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4) • NYHA Klasse > III Herzinsuffizienz 	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [970]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.18

30-50 % der Urothelkarzinom-Patienten erfüllen nicht die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin [971]. Gründe sind typische Komorbiditäten in dieser Patientengruppe, bedingt durch Raucheranamnese, Alter und Probleme im Hamtraktbereich.

In einem internationalen Konsensus von Experten wurden die in Tabelle 29 aufgeführten Kriterien beschrieben, die Patienten mit UC als "nicht fit" für cisplatinhaltige Chemotherapie definieren [969, 970].

Tabelle 29: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind [964]		
Vorliegen von zumindest einem Kriterium		
- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2, oder Karnofsky PS $\leq 70\%$		
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 mL/min		
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie		
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie		
- NYHA Klasse \geq III Herzinsuffizienz		
<small>Legende: WHO, World Health Organization; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA, New York Heart Association</small>		
9.6.2.2. Cisplatin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion		
9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [972-975]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.19

Einige kleinere Studien untersuchten alternative Cisplatin-Regime auch für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR ≥ 40 mL/min). Insbesondere kamen aufgeteilte Dosen mit 20-35mg/m² in mehreren Teilgaben pro Zyklus zur Anwendung [972-975]. Für die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen liegen keine klaren Daten und

Zahlen vor, sodass dazu auch keine eindeutige Antwort gegeben werden kann. Die Frage wurde nicht isoliert studiert. Als Anhaltspunkt können Studienprotokolle und die angestrebte Anzahl von Zyklen herangezogen werden sowie die tatsächlich in den Studien verabreichte Zyklusanzahl. In den meisten Studien wurden 6 Zyklen projektiert. Seltener war der Studienplan, bis zur Progression oder kompletten Remission plus 2 Konsolidierungszyklen zu behandeln. In 26 Studien (28 Therapiearmen) mit Kombinations- oder Monotherapien wurden zwischen 2 und 17 Zyklen verabreicht (mediane Zykluszahl 5) (siehe Tabelle 30).

9.6.2.3. Einsatz von Chemotherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben, können mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [934, 977, 1001]	
	Starker Konsens	

9.21.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Die vorliegende Evidenz lässt bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Chemo-Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu.	
	Primärrecherche: [934, 976-980, 982, 983, 985-987, 989-991, 993-998, 1000, 1002, 1003]	
	Konsens	

Hintergrund zu 9.20 – 9.21

Das Toxizitätsprofil von Cisplatin hat zur Untersuchung von besser verträglichen Carboplatin-Kombinationen geführt. Drei randomisierte Phase-II und eine unvollständig rekrutierte Phase-III-Studie (siehe Tabelle 31) geben den Hinweis, dass Carboplatin-Kombinationen weniger wirksam sind. Deshalb sind für Patienten, die "fit" für Cisplatin sind, Carboplatin-Kombinationstherapien kontraindiziert [1002, 1004-1006].

Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert. Es liegen drei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [934, 977, 1001, 1008]. Die erste, größte (237 Patienten) und bislang einzige publizierte randomisierte Phase-II/III-Studie zur Chemotherapie (EORTC 30986) von "nicht fitten" Patienten mit fortgeschrittenem UC verglich Gemcitabin/Carboplatin (GCa) mit Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (M-CAVI). Die beiden Regime unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit (M-CAVI: medianes OS 8.1 Monate, 21 % ORR; GCa: medianes OS 9.3 Monate, 36.1 % ORR), jedoch war GCa weniger toxisch. "Nicht fit" wurde in dieser Studie wie folgt definiert: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/Min und/oder Performance-Status 2 [934].

Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, scheinen nach den vorliegenden Daten keine einheitliche Gruppe zu sein. Jene Patienten in dieser EORTC-Studie 30986, die beide Definitionskriterien für "nicht fit" erfüllten (GFR < 60 mL/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur 5.5 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität [934]. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ziehen demnach kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationschemotherapie. Als Alternative kommt für diese Patienten eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in Betracht [siehe Empfehlung 9.22].

Die zweite kleine randomisierte Phase-II-Studie von Culine verglich Gemcitabin (Gem) Monotherapie mit Gem und Oxaliplatin (GemOx) [977]. Die Studie konnte wegen mangelhafter Aktivität im Kombinationsarm keinen Therapiestandard gegenüber der Monotherapie etablieren.

Die dritte randomisierte Phase-II-Studie von De Santis verglich die Kombination Vinflunin und Gemcitabin (Vin/Gem) mit Vinflunin und Carboplatin (Vin/Carbo) [1008]. Es wurden insgesamt 96 Patienten randomisiert (Vin/Gem 34 und Vin/Carbo 35 Patienten). Die hämatologischen Toxizitäten waren in der Vin/Carbo Gruppe höher im Vergleich zu der Vin/Gem Gruppe (Neutropenie G3/4: Vin/Carbo 68 % versus Vin/Gem 38 %; febrile Neutropenie: Vin/Carbo 14 % versus Vin/Gem 3 %). Die mediane progressionsfreie Zeit (Vin/Carbo 6.1 Monate versus Vin/Gem 5.9 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (Vin/Carbo 12.8 Monate versus Vin/Gem 14.0 Monate) zeigten in den kleinen Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 32)

Insgesamt liegen mehrere kleine einarmige Phase-II-Studien für die sogenannte Cisplatin "nichtfite" Patientengruppe vor mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien. Dies macht auch den Vergleich zwischen den Studien schwierig. Insgesamt stehen eine eingeschränkte Nierenfunktion, Einzelniere und ein PS von > 1 als hauptsächliche Kriterien für die Auswahl einer nicht cisplatinhaltigen Chemotherapie im Vordergrund. Die wichtigsten Ergebnisse für Kombinations- und Monotherapien aus Phase-II-Studien für diese "nicht Cisplatin-fitten" Patienten sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Widersprüchliche Ergebnisse zur Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin in kleinen einarmigen Phase-II-Studien lassen keine Empfehlung zu [977, 1014].

Zur Frage der Bedeutung beziehungsweise der nötigen Anzahl von Chemotherapiezyklen wurde in einer retrospektiven Analyse aus der RISC-Datenbank die Frage gestellt, ob 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie wirklich erforderlich sind. Die Analyse aus der RISC-Datenbank erfolgte zwischen Januar 2006 und Januar 2011 aus verschiedenen medizinischen Zentren der USA, Europa, Israel und Kanada. In der Datenauswertung wurden Patienten ausgeschlossen, die als bestes Therapieansprechen eine Progression aufwiesen und jene Patienten, die weniger als 3 und mehr als 9 Chemotherapiezyklen erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben, wenn zwischen 4 und 6 Chemotherapiezyklen eingesetzt wurden. Dies wurde auch durch eine Multivariatanalyse untermauert [1015].

9.22.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen.	
	Starker Konsens	

9.23.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2019
Level of Evidence 2+	Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100. Ein CPS von ≥ 10 ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS ≥ 10 notwendig. Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt. Ein IC von $\geq 5\%$ ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC $\geq 5\%$ notwendig.	
	Literatur: [956, 958, 1016]	
	Starker Konsens	

9.24.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.	
	Starker Konsens	

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Bei Einleitung einer Systemtherapie (Immun-, Chemo- oder andere Systemtherapie) sollte, unabhängig von der Therapielinie, die erste Tumorkontrolle nach 6 bis 12 Wochen erfolgen. Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung mindestens alle 8-16 Wochen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.22 und 9.23

Das Konzept des Immunoediting ist im Rahmen der Entstehung bösartiger Tumoren mittlerweile breit anerkannt [1017].

Nach dieser Vorstellung können maligne entartete Zellen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Nach einer Phase des steady-state zwischen Immunsystem und Tumorzellen (equilibrium) gelingt es im Laufe der Entstehung eines klinisch manifesten Tumors den Tumorzellen jedoch, das Immunsystem zu umgehen (Immune-Escape-Mechanismus). Hierbei spielen unterschiedlichste Vorgänge eine Rolle wie beispielsweise die Rekrutierung immunsuppressiv wirksamer regulatorischer T-Zellen [1018] oder die Expression von sogenannten immunologischen Checkpoint-Molekülen [1019]. Ein Beispiel für einen solchen immunologischen Checkpoint ist das Molekül PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) auf zytotoxischen T-Zellen. Binden daran die entsprechenden Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand), die sowohl von regulären Immunzellen als auch von Tumorzellen gebildet werden können, kommt es zu einer Hemmung der T-Zelle [1019]. Ein ähnlicher Mechanismus liegt bei dem Oberflächenprotein CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) vor: eine Aktivierung durch die Liganden B7-1 und B7-2 führt zu einer Reduktion der T-Zell-Aktivität

[1020]. Neben diesen exemplarisch dargestellten Rezeptoren und ihren Liganden existiert noch eine große Anzahl an weiteren immunmodulatorischen Molekülen, deren Zusammenspiel bisher nur teilweise geklärt ist. Während mit Ipilimumab der erste für die Therapie eines Malignoms zugelassene Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4 gerichtet ist, liegen mittlerweile die meisten Studiendaten für Antikörper gegen die PD-1/PD-L1-Interaktion vor [1021]. Beim Urothelkarzinom werden die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab und die PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie die CTLA-4-Inhibitoren Ipilimumab und Tremelimumab im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Aktuell liegen die Ergebnisse von zwei Phase-II-Studien vor, die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten überprüft haben.

Auf der Basis dieser einarmigen Phase-II-Studien erfolgten die FDA- und EMA-Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab für nicht-cisplatinfähige metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (Details s.u.). Grundlage für die Zulassung durch die EMA ist dabei ein ausgewogenes Nutzen-Risikoverhältnis der Medikamente allein in der entsprechenden Indikation. Davon zu unterscheiden ist die Methodik im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA: In diesem Verfahren wird bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der bisher besten verfügbaren Therapie (=zweckmäßige Vergleichstherapie) besteht. Dabei werden nur Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien als ausreichend valide angesehen; d.h. Daten aus einarmigen Phase-2-Studien (im Vergleich zu „historischen“ Daten für eine Vergleichstherapie) sind in diesem Verfahren ungeeignet, einen Zusatznutzen zu belegen [1022, 1023], <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/>.

Atezolizumab

Bei der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurde bei 119 Patienten alle 3 Wochen eine Behandlung mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab 1200 mg i.v. durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST- Kriterien 1.1 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für 3 Subgruppen, die nach der PD- L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen stratifiziert wurden (PD-L1-Expression hoch (IC2/3) $\geq 5\%$, niedrig (IC1) $\geq 1\%$ bis $< 5\%$ und keine Expression (IC0) $< 1\%$). In der Studiengruppe zeigten 83 (70 %) Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und 24 (20 %) Studienteilnehmer hatten einen ECOG Performance Score 2. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten lag die objektive Ansprechrate (ORR) für die Gesamtkohorte bei 23 % (95 %-KI 16 % bis 31 %). Bei 9 % der Patienten konnte eine Komplettremission erreicht werden. Der Grad der PD-L1- Expression zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtansprechrate (IC0 21 %, IC1 23 %, IC2/3 28 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,1 Monate (range 1,8 bis 10,5), aber es wurde bei zwei Patienten auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,7 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag für die Gesamtkohorte bei 15,9 Monaten. Der Grad der PD-L1-Expression zeigte auch keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (IC0/1 19,1 Monate, IC2/3 12,3 Monate). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Diarrhoe und Juckreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (3 %), Erhöhung der Leberwertenzymen GOT bzw. GPT (jeweils 3 %), Diarrhoe (2 %), erhöhte Bilirubinwerte (2 %), Hypophosphatämie (2 %) und Niereninsuffizienz (2 %). Ein therapie- bedingter Todesfall mit Sepsis wurde in der Studiengruppe beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 9 (8 %) Patienten die Behandlung mit Atezolizumab vorzeitig abbrechen. Insgesamt konnten bei 14 (12 %) Studienpatienten immunvermittelte Toxizitäten aller Grade nachgewiesen werden [956].

Mittlerweile deuten Zwischenauswertungen laufender Studien allerdings doch auf einen Einfluss des PD-L1-Status hin, was zur Einschränkung der im September 2017 erfolgten vorläufigen Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression geführt hat. Interime Datenanalysen durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (Data Monitoring Committees) von zwei laufenden Phase-III-Studien KEYNOTE-361 und IMVIGOR-130 ergaben, dass Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1- Status eine kürzere Überlebenszeit unter der Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab im Vergleich zu den klassischen platinhaltigen Kombinationschemotherapien aufweisen. Aufgrund der vorläufigen Datenanalyse wurde die Rekrutierung von Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status für die Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab vorzeitig in den Studien gestoppt.

Ein öffentliches Informationsschreiben von der FDA im Mai 2018 warnt vor der Anwendung der Monotherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab bei nicht-cisplatinfähigen Urothelkarzinom-Patienten und zugleich niedrigem PD-L1-Status in der Erstlinientherapie [1024] ([Link https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm)). Die EMA hat im Juni 2018 die offizielle Empfehlung veröffentlicht, dass ausschließlich nicht-cisplatinfähige Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden dürfen, wenn zugleich ein positiver PD-L1-Status immunhistologisch vorliegt [1016]. Somit wurde erstmals bei der Immuntherapie von urogenitalen Tumoren eine Restriktion nach dem PD-L1-Status für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie ausgesprochen.

In der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 hatten 32 der 119 eingeschlossenen Patienten eine PD-L1 Expression von $> 5\%$. Für diese Subgruppe wurde ein medianes Überleben von 12,3 Monaten ermittelt. Wegen des fehlenden direkten Vergleichs sind zur Einschätzung des Vorteils der Immuntherapie gegenüber bisherigen Therapieansätzen bei diesen Patienten historische Vergleiche notwendig (siehe Tabelle 33).

Für Atezolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als „nicht belegt“ eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens (15,9 Monate medianes Gesamtüberleben vs. 7,2 bis 10 Monaten in historischen Kohorten – siehe Tabelle 33) nicht ausreichend groß waren um sicher auszuschließen, dass diese nicht allein auf systematischen

Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression >5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Auch in diesem Verfahren wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Pembrolizumab

Bei der KEYNOTE 052-Studie (NCT02335424) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurden insgesamt 370 Cisplatin-ungeeignete Patienten mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3-Wochenintervall behandelt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 74 Jahren, 42 % der Patienten hatten einen ECOG Performance Score von 2. Auch in dieser Studie wurde als primärer Studienendpunkt das objektive Therapieansprechen gewählt. Daneben sollte für das Urothelkarzinom ein am besten geeigneter Grenzwert der PD-L1-Expression ermittelt werden, um Responder in einer Subgruppe der Gesamtpopulation zu bestimmen. Dazu wurden – anders als bei der Studie IMvigor210 mit Atezolizumab – neben den Tumor-infiltrierenden immunologischen Zellen auch die Tumorzellen selbst in ihrem PD-L1-Status berücksichtigt und der „combined positivity score“ (CPS) ermittelt (PD-L1 positive Tumor- und Immunzellen/alle Tumor- und Immunzellen). Die objektive Ansprechrate (ORR) für die Gesamtkohorte lag bei 24 % (95 %-KI 20% bis 29 %). Eine Komplettremission konnte bei 5 % der Patienten erreicht werden. Bei 78 % der Patienten hielt die Response über sechs Monate an. Patienten mit einem CPS-Score von über 10 hatten eine Ansprechrate von 39 % (95 %-KI 28 bis 50 %) und bei einem CPS-Score zwischen 1 und 10 lag die Ansprechrate bei 20 % (95 %-KI 14 bis 28 %). Patienten mit einem CPS Score von weniger als 1 zeigten hingegen nur noch eine Gesamtansprechrate von 11 % (95 %-KI 4 bis 24 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,0 Monate (95 % CI 2,0–2,1). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Monaten betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2 Monate (95 %-KI 2-3 Monate). Die 6-Monate Gesamtüberlebensrate lag bei 67 % (95 %-KI 62-73 %). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz und Rash. Insgesamt konnte bei 36 (10 %) Studienpatienten höhergradige therapiebedingte Toxizitäten nachgewiesen werden. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (2 %), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (1 %), Kolitis (1 %) und Muskelschwäche (1 %). Ein therapiebedingter Todesfall mit kombinierter Myositis, Thyreoiditis, Hepatitis und Pneumonie wurde beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 19 (5 %) Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab vorzeitig abbrechen [958].

Im September 2017 wurde Pembrolizumab vorläufig auf der Basis dieser Daten von der EMA (European Medicines Agency) für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten zugelassen. Im Juni 2018 wurde die Zulassung auf Patienten mit einem positiven PD-L1-Status (CPS > 10) eingeschränkt, nachdem Zwischenauswertungen der laufenden Phase-III-Studien eine geringere Wirksamkeit bei einer niedrigen PD-L1-Expression zeigten. Auf dem ASCO-Kongress 2018 wurden die aktualisierten Daten der KEYNOTE 052-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (95 % CI 0,1 – 31,3) vorgestellt. Die Gesamtansprechrate lag bei 29 % inklusive einer Komplettremission von 8 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 11,5 Monate (95 % CI 10,0 – 13,3). Eine Stratifizierung nach dem PD-L1-Status ergab, dass Patienten mit einem CPS > 10 eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 18,5 Monaten (95 % CI 12,2 – NR) aufwiesen, hingegen hatten Patienten mit einem CPS < 10 nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10 Monaten (95 % CI 7,8 – 11,6). Bislang liegt zu diesen Auswertungen keine Vollpublikation vor.

Für Pembrolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als „nicht belegt“ eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Effektgrößen bzgl. des Gesamtüberlebens (11,0 Monate medianes Gesamtüberleben, 95 %-Konfidenzintervall: [10,0; 13,6]) nicht ausreichend groß waren (verglichen mit historischen Kohortenstudien zu Carboplatin + Gemcitabin: 7,2 bis 10 Monate). Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese nicht allein auf systematischen Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression > 5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Entsprechend zu dem Verfahren für Atezolizumab wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassend haben die FDA und EMA die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten vorläufig zugelassen. Die vorläufigen Zulassungen basieren letztlich auf die zuvor beschriebenen Phase-II-Daten der Studien IMvigor210 und KEYNOTE-052, allerdings mit der Auflage die Effektivität dieser Checkpoint-Inhibitoren in prospektiven Phase-III-Studien erneut zu überprüfen. Im Jahr 2016 wurden daher zwei neue multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studien MK-3475-361/KEYNOTE-361 und IMvigor130 initiiert. Aufgrund von Zwischenergebnissen dieser Studien wurde im Juni 2018 die Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression eingeschränkt.

Im folgenden Abschnitt wurde der Studienaufbau der KEYNOTE-361 und IMVIGOR-130 ausführlich beschrieben:

In der multizentrischen, randomisierten dreiarmligen Phase-III-Studie MK-3475-361/KEYNOTE-361 (NCT02853305) wurden insgesamt 990 Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie eingeschlossen. Es konnten sowohl cisplatin-geeignete als auch cisplatin-ungeeignete Patienten eingeschlossen werden. Als Stratifizierungsfaktor wurde bei jedem Patienten der PD-L1-Status bestimmt. Wie bei der KEYNOTE052-Studie (NCT02335424) wurde der „combined positivity score“ (CPS) bestimmt, der sich aus dem Verhältnis von PD-L1 positiven Tumor- und Immunzellen zu der Gesamtzahl aller Tumor- und Immunzellen berechnet. Der primäre

Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). In der dreiarmligen Studie wurden Urothelkarzinom-Patienten zu gleichen Anteilen randomisiert:

- Arm A: Monotherapie mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall
- Arm B: Kombinationsarm aus platinhaltiger Chemotherapie und Pembrolizumab. In Abhängigkeit vom Patientenstatus konnte zwischen einer cisplatinhaltigen und carboplatinhaltigen Chemotherapie gewählt werden (Cisplatin 70 mg/m² Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 plus Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall)
- Arm C: Standardarm mit alleiniger platinhaltiger Kombinations-Chemotherapie (Cisplatin 70 mg/m² Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8)

Die multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie IMvigor130 (NCT02807636) mit insgesamt 1200 metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene Urothelkarzinom-Patienten zeigt ein fast nahezu identisches Studiendesign wie die zuvor beschriebene MK-3475-361/KEYNOTE-361-Studie. Als PD- L1 Inhibitor wurde in dieser Studie Atezolizumab mit der Fixdosis 1200 mg i.v. im 3- Wochenintervall gewählt. Die Stratifizierung des PD-L1-Status erfolgt hier nicht nach dem „combined positivity score“, sondern die PD-L1-Expression wird ausschließlich auf tumorinfiltrierende Immunzellen analysiert. Primäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sowie auch die Rate an Nebenwirkungen in den einzelnen Studienarmen.

Hintergrund zu 9.24

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Nebenwirkungsmanagement unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann immunvermittelte Nebenwirkungen prinzipiell in allen Organsystemen auslösen. Bislang zeigten sich keine gravierenden Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den verschiedenen PD-L1 und PD-1 Checkpoint-Inhibitoren. Vor Beginn einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sollen anamnestisch akute Infektionen und allergische Reaktionen ausgeschlossen werden. Zur Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren bei bestehenden oder früheren Autoimmunerkrankungen gibt es nur begrenzte Daten, daher muss die Risiko-Nutzen-Relation individuell abgewogen werden. Zusätzlich soll dem Patienten ein Immuntherapiepass vor Beginn der Therapie ausgehändigt werden, der Angaben zur spezifischen Therapie und Kontaktdaten für den Notfall enthält. Eine umfassende Patientenaufklärung über Nebenwirkungen und deren Management ist Grundvoraussetzung vor Einleitung einer Immuntherapie. Insbesondere muss der Patient bereits auf leichtgradige Nebenwirkungen im Anfangsstadium sensibilisiert werden. Auch nach dauerhafter Beendigung von Checkpoint-Inhibitoren können noch nach einem längeren Zeitintervall von mehreren Monaten immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten [1025, 1026]. Bei allen Patienten sollte eine klinische Kontrolluntersuchung inkl. Laborwerte ca. 1-2 Wochen nach der Infusion mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt werden sowie jeweils vor dem nächsten Zyklus. Typische immunvermittelte Nebenwirkungen wie Durchfall, Hautreaktionen, Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Kopfschmerz etc. sollen aktiv abgefragt werden. Für das Nebenwirkungsmanagement empfiehlt es sich eine standardisierte Vorgehensweise nach den aktuellen Leitlinien [1027, 1028].

Hintergrund zu 9.25

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Therapiemonitoring inklusive Bildgebung unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Aus den beiden Phase-II-Studien IMvigor210 und KEYNOTE052 konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche mediane Zeit bis zum Tumoransprechen auf die Therapie für Atezolizumab und Pembrolizumab mit ca. 2 Monaten in einem ähnlichen Bereich lag. Bei der IMvigor210-Studie Kohorte 1 konnten in vereinzelten Fällen auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet werden [956, 958].

9.6.2.5. Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren

9.26.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2019
EK	Eine Präferenz für Zytostatika oder Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem PD-L1 positiven Status, die nicht für cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapien in der Erstlinie geeignet sind, lässt sich aufgrund fehlender randomisierter Vergleichsstudien nicht ableiten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.26

Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab vor [956, 958] (siehe Hintergrundtext 9.22. und 9.23.). Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinations- Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht vorliegen. Einerseits zeigen Studien mit klassischen Kombinations-Chemotherapien hohe Gesamtansprechraten von über 35 %, andererseits induzieren Checkpoint-Inhibitoren teilweise langanhaltende Remissionszeiten bei geringerer medianer Ansprechrate nach RECIST [934, 958]. Das immunvermittelte Toxizitätsprofil der Checkpoint-Inhibitoren unterscheidet sich grundsätzlich von jenem der klassischen Zytostatika. Insbesondere

Hämatotoxizität und Emetogenität sind unter Immuntherapie wesentlich geringer ausgeprägt. Demgegenüber können die eher seltenen, dafür aber auch höhergradig immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Hypophysitis und Myositis ein lebensbedrohliches Krankheitsbild hervorrufen [1029]. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet und inkludiert den klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten. Die Abbildung 9 zeigt einen Therapiealgorithmus für Urothelkarzinompatienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie geeignet sind.

Kommentar zur Bewertung von Studien in der S3 Leitlinie und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Die S3-Leitlinienarbeit bewertet klinische Studien mit neuen Substanzen nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit entsprechender Evidenzgraduierung. Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab vor [956, 958]. Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren liegen nicht vor. Daher wurde der Evidenzgrad mit 0 bewertet. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet. Zusammenfassend haben daher sowohl die klassische Chemotherapie auch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der medizinischen Praxis. Die Entscheidung hängt vom klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten ab.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, dass für die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab kein Zusatznutzen für cisplatin-ungeeignete Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren in der Erstlinientherapie belegt ist. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Verfahren, Beurteilungen sowie die Meßinstrumente zwischen dem G-BA und der S3-Leitliniengruppe letztlich nicht zu vergleichen sind. Aus Sicht der S3-Leitliniengruppe haben jedoch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis, auch wenn der niedrigste Empfehlungsgrad (Option, „kann“) gewählt wurde.

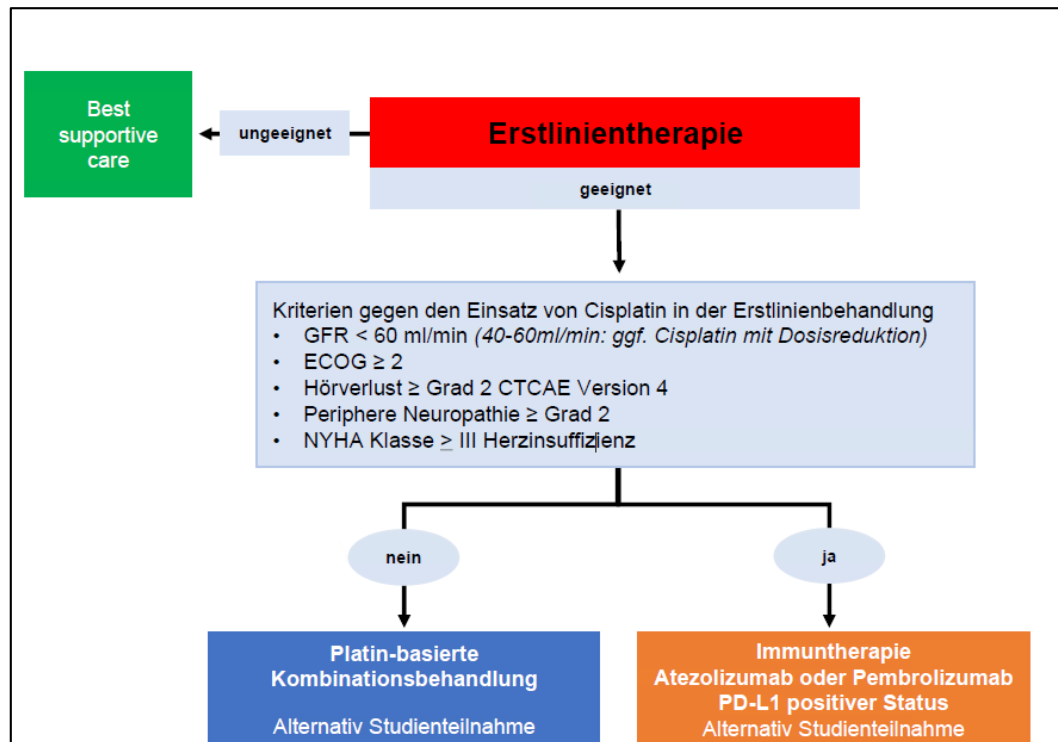


Abb. Schematische Darstellung für die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms

Referenzen aus Leitlinien

934. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 191-9.

956. Balar, A.V., et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389(10064): p. 67-76.

957. Powles, T., et al., Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391(10122): p. 748-757.
958. Balar, A.V., et al., First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1483-1492.
969. Galsky, M.D., et al., Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23(2): p. 406-10.
970. Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(17): p. 2432-8.
971. Dash, A., et al., Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107(3): p. 506-13.
972. Hussain, S.A., et al., A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Ann Oncol*, 2012. 3(4): p. 855-859.
973. Hussain, S.A., et al., A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91(5): p. 844-9.
974. Lippe, P., et al., Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol*, 1999. 10(2): p. 217-21.
975. Berardi, R., et al., Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology*, 2003. 65(3): p. 198-203.
976. Balar, A.V., et al., Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(6): p. 724-30.
977. Culine, S., et al., Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *Eur Urol*, 2011. 60(6): p. 1251-7.
978. Bamias, A., et al., The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol*, 2005. 16(2): p. 307-13.
979. Bamias, A., et al., The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2006. 106(2): p. 297-303.
980. Bhattacharyya, M., et al., A phase II study of mitomycin, fluorouracil, folinic acid, and irinotecan (MFI) for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*, 2013. 31(6): p. 878-82.
981. Carles, J., et al., Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*, 2000. 59(1): p. 24-7.
982. Carles, J., et al., Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol*, 2007. 18(8): p. 1359-62.
983. Castagneto, B., et al., Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology*, 2004. 67(1): p. 27-32.
984. Dreicer, R., et al., Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 2004. 100(8): p. 1639-45.
985. Dreicer, R., et al., Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2008. 112(12): p. 2671-5.
986. Galsky, M.D., et al., Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer*, 2007. 109(3): p. 549-55.
987. Hainsworth, J.D., et al., Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 2005. 103(11): p. 2298-303.
988. Hussain, M.H., et al., Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): p. 2218-24.
989. Hussain, M., et al., Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19(9): p. 2527-33.
990. Lara, P.N., Jr., et al., Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2004. 100(1): p. 82-8.
991. Li, J., et al., Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(6): p. 1185-91.
992. Linardou, H., et al., Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*, 2004. 64(3): p. 479-84.
993. Neri, B., et al., Gemcitabine plus docetaxel as first-line biweekly therapy in locally advanced and/or metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs*, 2007. 18(10): p. 1207-11.
994. Dumez, H., et al., Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs*, 2007. 18(2): p. 211-8.
995. Sridhar, S.S., et al., A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium. *Invest New Drugs*, 2011. 29(5): p. 1045-9.
996. Theodore, C., et al., A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *Ann Oncol*, 2006. 17(6): p. 990-4.
997. Tsavaris, N., et al., Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin (M-TEC) combination chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: an open label phase II study. *J Chemother*, 2005. 17(4): p. 441-8.
998. Tsuruta, H., et al., Combination therapy consisting of gemcitabine, carboplatin, and docetaxel as an active treatment for advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16(5): p. 533-8.
999. von der Maase, H., et al., A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Ann Oncol*, 2006. 17(10): p. 1533-8.

1000. Xu, N., et al., A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer*, 2007. 7: p. 98.
1001. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27(33): p. 5634-9.
1002. Dreicer, R., et al., Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2004. 63(6): p. 1138-42.
1003. Hussain, R.A. and O.S. Habib, Incidence of cancer in Basrah: results of a household survey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(1): p. 163-7.
1004. Dogliotti, L., et al., Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol*, 2007. 52(1): p. 134-41.
1006. Petrioli, R., et al., Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*, 1996. 77(2): p. 344-51.
1007. Bellmunt, J. and S. Albiol, Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. *Semin Oncol*, 2007. 34(2): p. 135-44.
1008. De Santis, M., et al., Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27(3): p. 449-54.
1009. Bamias, A., et al., Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*, 2007. 73(5-6): p. 290-7.
1010. Vaughn, D.J., et al., Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2002. 95(5): p. 1022-7.

Witjes JA et al., 2020 [13].

European Association of Urology Guidelines (EAU)

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (Update aus dem Jahr 2019)

Siehe auch: Rouprêt, M. et al., 2020 [9], Witjes J.A. et al., 2020 [11], Witjes J.A. et al., 2020 [12].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) have prepared these guidelines to help urologists assess the evidence-based management of MIBC and to incorporate guideline recommendations into their clinical practice.

The EAU Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of clinicians, including urologists, oncologists, a pathologist and a radiologist

Methodik

Grundlage der Leitlinie

For each recommendation within the guidelines there is an accompanying online strength rating form, the basis of which is a modified GRADE methodology which addresses a number of key elements namely:

- the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence;
- the magnitude of the effect (individual or combined effects);
- the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
- the balance between desirable and undesirable outcomes;
- the impact of patient values and preferences on the intervention;
- the certainty of those patient values and preferences.

These key elements are the basis which panels use to define the strength rating of each recommendation. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences. The strength rating forms will be available online.

- Kein repräsentatives Gremium: Es waren ausschließlich Kliniker an der Erstellung der Leitlinie beteiligt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved)
- Es ist keine externe Begutachtung dokumentiert und formale Konsensusprozesse sind nicht dargelegt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Embase 1974 to 2018 June 01, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 31, 2018, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2018
- **Update 2020:** Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between June 1st, 2018 and May 10th, 2019. A total of 1,899 unique records were identified, retrieved and screened for relevance. Sixty-two new publications have been included in the 2020 print.

LoE

classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence

GoR

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'

Empfehlungen

7.5. Unresectable tumours

Locally advanced tumours (T4b, invading the pelvic or abdominal wall) may be accompanied by several debilitating symptoms, including bleeding, pain, dysuria and urinary obstruction. These patients are candidates for palliative treatments, such as palliative RT. Palliative cystectomy with urinary diversion carries the greatest morbidity and should be considered for symptom relief only if there are no other options[432-434].

Locally advanced MIBC can be associated with ureteral obstruction due to a combination of mechanical blockage by the tumour and invasion of ureteral orifices by tumour cells. In a series of 61 patients with obstructive uraemia, RC was not an option in 23 patients, and obstruction was relieved using permanent nephrostomy tubes [435]. Another ten patients underwent palliative cystectomy, but local pelvic recurrence occurred in all ten patients within the first year of follow-up. Another small study (n = 20) showed that primary cystectomy for T4 BC was technically feasible and associated with a very tolerable therapy-related morbidity and mortality [436].

Recommendations	Strength rating
Offer radical cystectomy as a palliative treatment to patients with inoperable locally advanced tumours (T4b).	Weak
Offer palliative cystectomy to patients with symptoms.	Weak

7.8. Metastatic disease

7.8.2.1. Standard first-line chemotherapy for fit patients

Cisplatin-containing combination chemotherapy has been the standard of care since the late 1980s demonstrating an OS of twelve to fourteen months in different series (for a review see [511]). Methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin (MVAC) and GC prolonged survival to up to 14.8 and 13.8 months, respectively, compared to monotherapy and older chemotherapy combinations. Neither of the two combinations is superior to the other but equivalence has not been tested. Response rates were 46% and 49% for MVAC and GC, respectively. The long-term survival results have confirmed the efficacy of the two regimens [512]. The major difference between the above-mentioned combinations is toxicity. The lower toxicity of GC [164] has resulted in it becoming a new standard regimen [513]. Methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin is better tolerated when combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) [513, 514].

High-dose intensity MVAC (HD-MVAC) combined with G-CSF is less toxic and more efficacious than standard MVAC in terms of dose density, complete response (CR), and 2-year survival rate. However, there is no significant difference in median survival between the two regimens [515, 516]. In general, all disease sites have been shown to respond to cisplatin-based combination chemotherapy. A response rate of 66% and 77% with MVAC and HD-MVAC, respectively, has been reported in retroperitoneal LNs vs. 29% and 33% at extranodal sites [515]. The disease sites also have an impact on long-term survival. In LN-only disease, 20.9% of patients were alive at five years compared to only 6.8% of patients with visceral metastases [512].

Further intensification of treatment using paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (PCG) triple regimen did not result in a significant improvement in OS in the ITT population of a large randomised phase III trial, comparing PCG triple regimen to GC [517]. However, the overall response rate (ORR) was higher with the triple regimen (56% vs. 44%, $p = 0.0031$), and the trend for OS improvement in the ITT population (15.8 vs. 12.7 months; HR = 0.85, $p = 0.075$) became significant in the eligible population.

7.8.2.1.1. Carboplatin-containing chemotherapy

Carboplatin-containing chemotherapy is not equivalent to cisplatin combinations, and should not be considered interchangeable or standard. Several randomised phase II trials of carboplatin vs. cisplatin combination chemotherapy have produced lower CR rates and shorter OS for the carboplatin arms [518].

7.8.2.2. Chemotherapy in patients unfit for cisplatin

Up to 50% of patients are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy [501]. The first randomised phase II/III trial in this setting was conducted by the EORTC and compared methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) and carboplatin/gemcitabine (GemCarbo) in patients unfit for cisplatin. Both regimens were active. Severe acute toxicity was 13.6% in patients treated with GemCarbo vs. 23% with M-CAVI, while the ORR was 42% for GemCarbo and 30% for M-CAVI. Further analysis showed that in patients with PS 2 and impaired renal function, combination chemotherapy provided limited benefit [499]. The ORR and severe acute toxicity were both 26% for the former group, and 20% and 24%, respectively, for the latter group [499]. Phase III data have confirmed these results [496].

A randomised, multinational phase II trial (JASINT1) assessed the efficacy and tolerability profile of two vinflunine-based regimens (vinflunine-gemcitabine vs. vinflunine-carboplatin). Both regimens showed equal ORR and OS with less haematologic toxicity for the combination vinflunine-gemcitabine [519].

7.8.2.2.1. Non-platinum combination chemotherapy

Different combinations of gemcitabine and paclitaxel have been studied as first- and second-line treatments. Apart from severe pulmonary toxicity with a weekly schedule of both drugs, this combination is well tolerated and produces response rates between 38% and 60% in both lines. Non-platinum combination chemotherapy has not been compared to standard cisplatin chemotherapy in RCTs; therefore, it is not recommended for first-line use in cisplatin-eligible patients [520-527].

7.8.2.2.2. Single-agent chemotherapy

Response rates to single-agent first-line chemotherapy vary. The most robust data have shown a response rate of about 25% for first- and second-line gemcitabine in several phase II trials [528, 529]. Responses with single agents are usually short-lived, complete responses are rare, and no long-term DFS has been reported. The median survival in such patients is only six to nine months.

7.8.2.3. Immunotherapy in first-line treatment

Several randomised phase III trials are currently investigating the use of checkpoint inhibitors in the first-line setting for cisplatin-eligible and ineligible patients using combinations with chemotherapy or CTLA-4 inhibitors as well as monotherapy. At the moment published data from two single-arm phase II trials in cisplatin-ineligible patients are available to inform treatment decisions.

The PD-1 inhibitor pembrolizumab was tested in 370 patients with advanced or metastatic UC ineligible for cisplatin, showing an ORR of 29%, and complete remission in 7% of patients [530]. The PD-L1 inhibitor atezolizumab was also evaluated in the same patient population in a phase II trial including 119 patients. The ORR was 23%; 9% of patients presented with a complete remission and the median OS was 15.9 months [531]. The results are difficult to interpret due to the missing control arm and the heterogeneity of the study population with regards to PD-L1 status. The toxicity profile was favourable for pembrolizumab as well as for atezolizumab.

Both drugs are approved by the FDA and the EMA for first-line treatment in cisplatin-ineligible patients in case of positive PD-L1 status based on unpublished results from ongoing phase III trials only. Patients with negative PD-L1 should be treated with chemotherapy-based combinations.

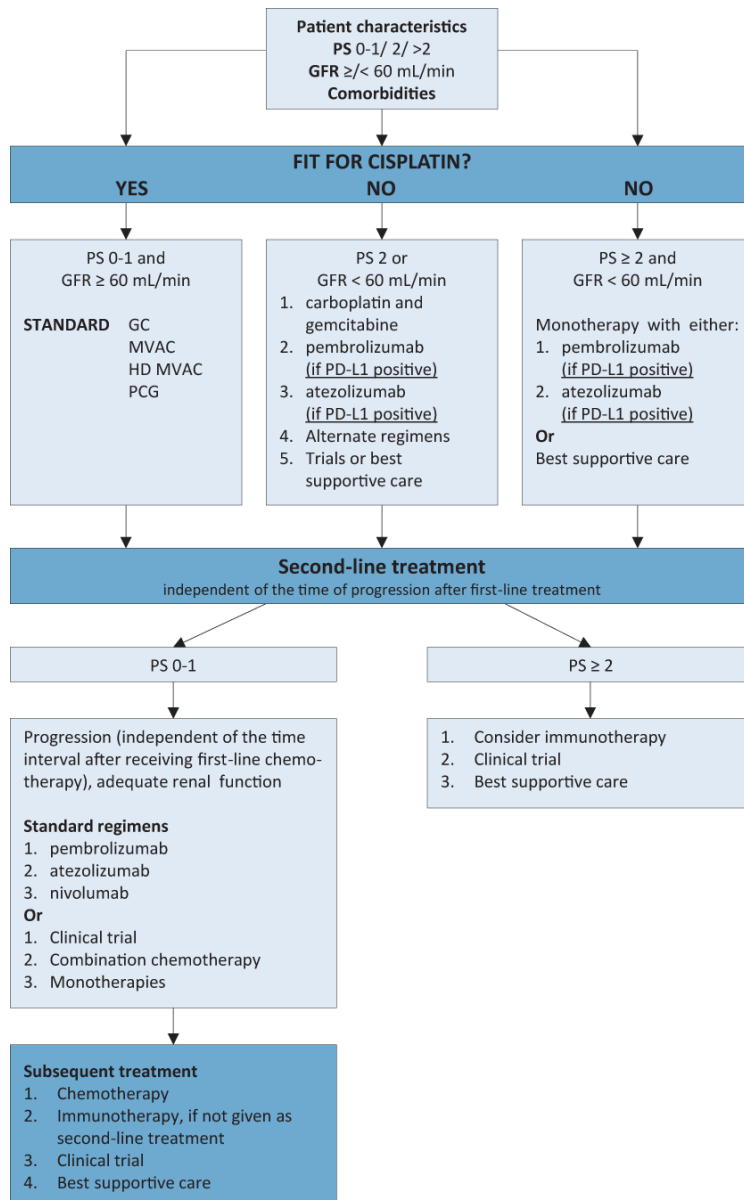


Abb. Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer

GC = gemcitabine plus cisplatin; GFR = glomerular filtration rate; HD-MVAC = (high-dose) methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine; PS = performance status.

7.8.9. Summary of evidence and guidelines for metastatic disease

Summary of evidence	LE
In a first-line setting, performance status (PS) and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS \geq 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination chemotherapy can achieve median survival of up to 14 months, with long-term disease-free survival reported in ~15% of patients with nodal disease and good PS.	1b
Single-agent chemotherapy provides low response rates of usually short duration.	2a
Carboplatin combination chemotherapy is less effective than cisplatin-based chemotherapy in terms of complete response and survival.	2a
Non-platinum combination chemotherapy produces substantial responses in first- and second-line settings.	2a
Non-platinum combination chemotherapy has not been tested against standard chemotherapy in patients who are fit or unfit for cisplatin combination chemotherapy.	4
There is no defined standard chemotherapy for unfit patients with advanced or metastatic urothelial cancer (UC).	2b
Post-chemotherapy surgery after partial or complete response may contribute to long-term disease-free survival in selected patients.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for supportive treatment in case of bone metastases of all cancer types including UC, because they reduce and delay skeletal related events.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase III trial.	1b
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been FDA approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor nivolumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial but use of pembrolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial but use of atezolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a

Recommendations	Strength rating
First-line treatment for cisplatin-eligible patients	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, MVAC, preferably with G-CSF, HD-MVAC with G-CSF or PCG.	Strong
Do not offer carboplatin and non-platinum combination chemotherapy.	Strong
First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin	
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab to PD-L1-positive patients.	Strong
Offer carboplatin combination chemotherapy if PD-L1 is negative.	Strong
Second-line treatment	
Offer checkpoint inhibitor pembrolizumab to patients progressing during, or after, platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Offer zoledronic acid or denosumab for supportive treatment in case of bone metastases.	Weak
Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as subsequent-line treatment if immunotherapy, or combination chemotherapy, or FGFR3-inhibitor therapy, or inclusion in a clinical trial is not feasible.	Weak

GC = gemcitabine plus cisplatin; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; FGFR = fibroblast growth factor receptor; HD-MVAC = high-dose methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine.

National Collaborating Centre for Cancer - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence, 2015 [8].

Letztes Amendment: Juli 2019

Bladder cancer: diagnosis and management

Fragestellung

The scope was drafted by the GDG Chair and Lead Clinician and staff at the NCC-C in accordance with processes established by NICE (NICE 2012). The purpose of the scope was to:

- set the boundaries of the development work and provide a clear framework to enable work to stay within the priorities agreed by NICE and the NCC-C
- inform professionals and the public about the expected content of the guideline
- provide an overview of the population and healthcare settings the guideline would include and exclude
- specify the key clinical issues that will be covered by the guideline
- inform the development of the clinical questions and search strategies

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Last update with amended recommendations: July 2019
- systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR werden durch Formulierungen wiedergegeben
- The basic steps in the process of developing this guideline: using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline
- forming the GDG
- developing clinical questions
- identifying the health economic priorities
- developing the review protocol
- systematically searching for the evidence
- critically appraising the evidence
- incorporating health economic evidence
- distilling and synthesising the evidence and writing recommendations
- agreeing the recommendations
- structuring and writing the guideline
- consultation and validation

Recherche/Suchzeitraum:

The Cochrane Library, Medline and Premedline (1946 onwards), Excerpta Medica (Embase) (1974 onwards), Web of Science (1899 onwards) and Social Sciences Citation Index (1956 onwards), Cinahl (1937 onwards), Allied & Complementary Medicine (AMED) (1985 onwards), and Psycinfo (1806 onwards) were searched in June 2014

LoE

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

- The evidence profile shows, for each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect. A narrative summary (evidence statement) was also prepared.

Each outcome was examined for quality elements and subsequently graded using the quality levels listed in Table 3. The reasons for downgrading or upgrading specific outcomes were explained in footnotes.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

First-line chemotherapy

Chemotherapy is widely used as the first treatment for many people with advanced bladder cancer. Cisplatin based multiagent chemotherapy is most commonly used in people with normal renal function and good performance status.

Many of these people are elderly and/or have impaired performance status and/or impaired renal function. All chemotherapy regimens are associated with a toxicity profile for example sickness, fatigue, neuropathy or myelosuppression.

There is uncertainty about a number of issues related to first line chemotherapy, including:

- Does chemotherapy improve outcomes compared to best supportive care?
- What is the best regimen?
- Are there subgroups of people who benefit most or least from chemotherapy?
- What is the best treatment for people who cannot tolerate Cisplatin regimens?
- Evidence Statements
- Cisplatin-based chemotherapy

One phase II trial (Hillcoat et al., 1989) of 108 participants provided low quality evidence that there was no difference in overall survival between those treated with single agent Cisplatin (C) therapy or a combination of Cisplatin and Methotrexate (CM). Time to progression was longer with CM, but this difference was only significant during the first 12 months of therapy. Toxicity was greater in the CM arm, including haematological toxicity (26% vs. 7%) and mucositis (19% vs. 0%). Single agent Cisplatin was also compared to MVAC in one trial of 246 participants (Loehrer et al., 1992). Overall survival and progression-free survival were greater for MVAC than Cisplatin alone (low quality evidence). At 6-year follow-up, MVAC still showed a survival advantage over Cisplatin (Saxman et al., 1997). However, combined MVAC was more

toxic than Cisplatin, with increased rates of grade 3-4 leukopenia, granulocytopenic fever, and mucositis. There were no differences in treatment-related mortality (4% vs. 0%). There was no evidence about health-related quality of life.

One trial (220 participants) of moderate quality reported increased duration of overall survival (14.2 months vs. 9.3 months) and time-to-progression (9.4 months vs. 6.1 months) with MVAC and granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) compared to Docetaxel and Cisplatin with GCSF (Bamias et al., 2004). There were no differences in rates of grade 3-4 thrombocytopenia or anaemia. Neutropenia (36% vs. 19%) and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. There were no differences in treatment-related mortality.

One moderate quality trial (263 participants) compared high-dose intensity MVAC and GCSF (HD-MVAC) with classic MVAC (Sternberg et al., 2001a/2006). After a median of 7.3 years follow-up, HD-MVAC produced a small improvement in risk of death and risk of progression. There were lower rates of whole blood cell toxicity and neutropenic fever with HD-MVAC, with no differences between arms for thrombocytopenia, mucositis and treatment-related mortality. Health-related quality of life was not reported.

One phase III trial (405 participants) of MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin (GC) providing high quality evidence reported no differences in overall survival and progression-free survival between trial arms (von der Maase et al., 2000/2005). Rates of grade 3-4 anaemia and thrombocytopenia were greater in the GC arm, whereas neutropenia and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. Mean quality of life scores were not reported but the authors state that quality of life (as measured by the EORTC QLQ C30) was maintained on both arms throughout the study with improvements in emotional functioning and pain. One observational study, where oncology professionals were interviewed as patient representatives, provided very low quality evidence that respondents were more likely to choose GC over MVAC for a reduced incidence of neutropenic sepsis, mucositis, or serious weight loss. Respondents were more willing to accept GC over MVAC even when a hypothetical life expectancy was reduced from 60 weeks to 45 weeks.

One randomised phase III trial (130 patients) of dose dense MVAC versus dose dense GC provided low quality evidence of no difference in overall survival or progression-free survival between groups. Grade 3-5 toxicities were reported in 50% of the DD-MVAC group and 44% of the DD-GC group. Two toxicity-related deaths were both in the DD-MVAC arm due to non-neutropenic sepsis (Bamias et al., 2013).

GC was compared with Paclitaxel, Gemcitabine and Cisplatin (PCG) in one randomised phase II trial of 85 patients (Lorusso et al., 2005) and one randomised phase III trial of 626 participants (Bellmunt et al., 2012). The phase III trial provided high quality evidence of no difference in overall survival and progression-free survival between trial arms. However, there was a small effect in the subgroup of patients with primary bladder tumours, with longer overall survival in patients treated with PCG (15.9 vs. 11.9 months, HR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.97). Grade 3-4 thrombocytopenia was more common in the GC arm, and grade 3-4 neutropenia was more common in the PCG arm (64% vs. 51%). Health-related quality of life was not reported.

Cisplatin-based versus carboplatin-based chemotherapy

Bellmunt et al. (1997) provided low quality evidence, comparing MVAC with methotrexate, carboplatin and vinblastine (M-CAVI) in 47 patients. Median disease-related survival was greater in the MVAC arm (hazard ratios were not reported). There were no differences in toxicity between arms. The study was terminated early and failed to reach accrual target. One underpowered trial (84 participants), which was closed early for slow accrual provided very low quality evidence comparing MVAC with carboplatin and paclitaxel (CaP) (Dreicer et al., 2004). There were no differences between arms for overall survival and progression-free survival. Rates of neutropenia and anaemia were higher in the MVAC arm, but there were no differences in rates of thrombocytopenia and treatment-related mortality. It was reported that there were no differences in quality of life over time by treatment arm, but low numbers of participants were assessed for quality of life, which limits the precision of this outcome. One underpowered trial (110 participants) provided very low quality evidence of no difference in overall survival, time-to-progression, and toxicity between patients treated with Gemcitabine and Cisplatin versus Gemcitabine and Carboplatin (Dogliotti et al., 2007).

Four trials comparing cisplatin-based chemotherapy with carboplatin-based chemotherapy were included in the meta-analysis by Galsky et al. (2012). Very low quality evidence from two studies showed no difference in survival rate at 12 months (RR 0.76, 95% CI 0.56 to 1.07). Progression-free survival was not reported consistently across studies and could not be pooled in a meta-analysis.

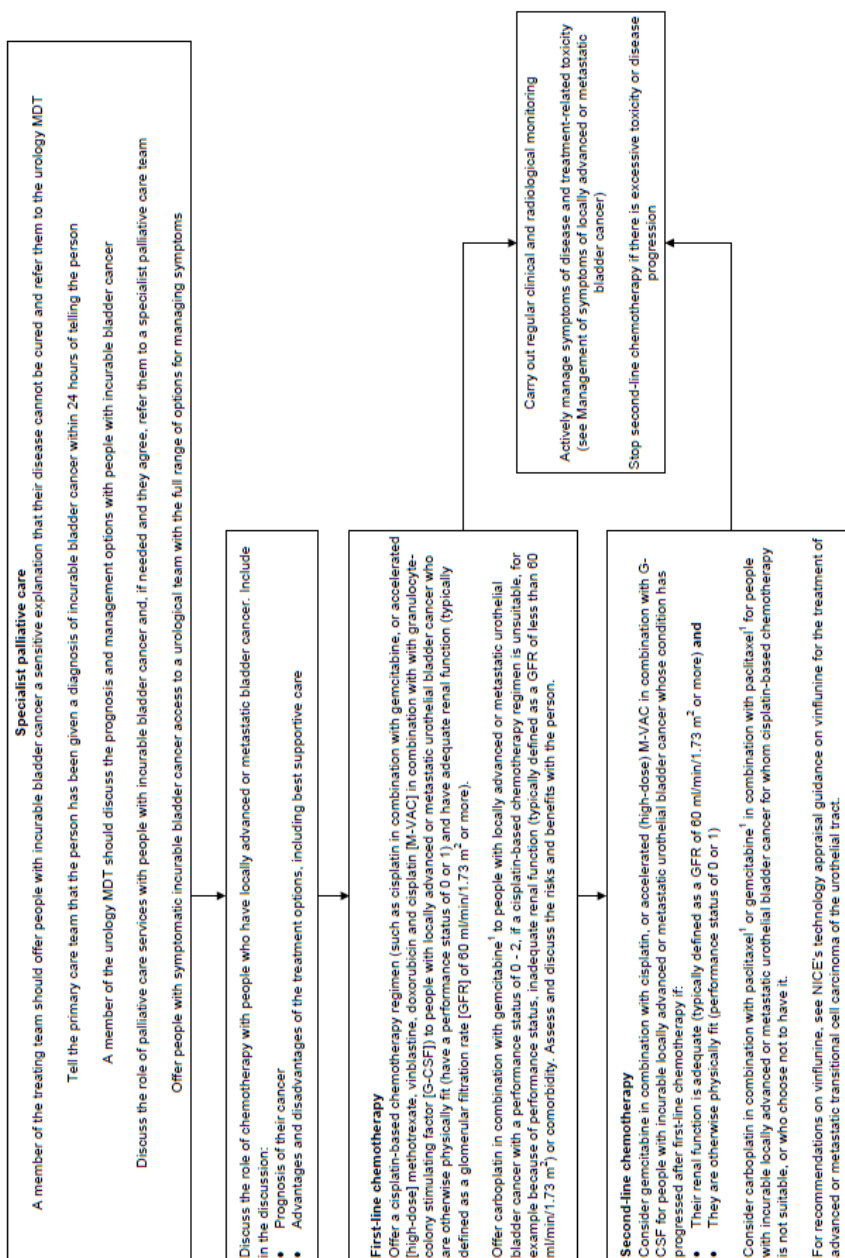
Therefore, overall tumour response rates and complete tumour response rates were pooled and risk ratios (95% CIs) were calculated. A partial tumour response was defined as a 50% reduction in bidimensional tumour measurements and a complete response as a resolution of radiographic abnormalities. A majority of patients had a performance status of 0 to 1 with adequate renal function. The meta-analysis demonstrated a higher likelihood of achieving an overall response (RR 1.34, 95% CI 1.04 to 1.71) and a complete response (RR 3.54, 95% CI 1.48 to 8.49) with cisplatin-based chemotherapy. However, this analysis is based on three small phase II studies and one phase III trial which was closed early due to poor accrual. The chemotherapy agents used and the doses of carboplatin used differed across studies.

Chemotherapy in 'unfit' patients

Moderate quality evidence for overall survival and progression-free survival was provided by one phase III RCT (238 participants) comparing Gemcitabine & Carboplatin (GCarbo) with Methotrexate & Carboplatin & Vinblastine (M-CAVI) (De Santis et al., 2012) in patients unfit for cisplatin-based therapy. After a median of 4.5 years follow-up there were no differences in overall survival (HR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.02) and progression-free survival (HR 1.04, 0.8 to 1.35) between the two treatments. GCarbo produced a lower rate of severe acute toxicity than M-CAVI (9% vs. 21%). There were no differences between treatments for changes in health-related quality of life from baseline to end of cycle 2, although mean scores were not reported and there was less than 50% response rate after the baseline assessment.

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



¹ Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication (February 2015), this intervention did not have UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

Cisplatin-based chemotherapy

Relative value placed on the outcomes considered

All the outcomes specified in the PICO were reported in the evidence. The GDG considered progression-free survival, overall survival, and toxicity as the most important outcomes.

Improvements in these outcomes were considered the most meaningful endpoints for patients/patient care. Survival is threatened by metastatic or locally advanced disease and overall prognosis is poor. Therefore, significant improvement in survival associated with chemotherapy treatment is considered to be an important outcome. Chemotherapy treatments have toxic adverse events so the GDG considered regimens delivering lower levels of toxicity.

Tumour response was not specified in the PICO but was reported in the systematic review of cisplatin versus non-cisplatin based chemotherapy (Galsky, 2012) as no other outcomes could be pooled. Tumour response was considered by the GDG as a surrogate outcome for treatment effectiveness.

Quality of the evidence

The evidence ranged from low to high quality across comparisons as assessed with GRADE. The GDG considered the limitation of the post-hoc analysis of overall survival for the subgroup of bladder tumours in the PCG trial (Bellmunt, 2012). Post-hoc selections can introduce bias.

Less weight was placed on the positive outcome reported in the PCG trial due to these limitations. In light of this concern, PCG was recommended as an option to consider because the GDG did not believe the evidence warranted recommending offering this treatment as the best option.

The recommendation that patients should be carefully monitored for toxicity was based on clinical experience. No specific evidence on how to monitor patients was examined, although all included trials stopped treatment if patients progressed or if there was excessive toxicity.

The GDG reached consensus that treatment options, including the use of chemotherapy and best supportive care should be discussed with the patient. The GDG considered making a research recommendation for a trial of GC versus HDMVAC but considered this unlikely to be funded or to have sufficient support to take forward.

Trade-off between clinical benefits and harms

The main benefits of the recommendations made are that they provide clear guidance for patients to be offered chemotherapy and for which patient groups cisplatin-based chemotherapy is appropriate. This should improve outcomes for patients in terms of overall and progression-free survival.

The recommendations made may increase the use of cisplatin-based chemotherapy and therefore increased toxicity and adverse effects may be expected.

The GDG considered survival to be more important than toxicity and that patients are likely to consider the survival advantage and toxicity when deciding on treatment. The GDG considered that the potential for increased toxicity is mitigated by recommending the careful monitoring of patients for adverse events and discontinuing treatment if there is excessive toxicity.

There was weak evidence to suggest a benefit of doublet chemotherapy as second line chemotherapy, when indirectly compared with best supportive care or single agent chemotherapy. The GDG therefore recommended doublet chemotherapy be considered. The GDG considered making a 'do not offer' recommendation for single agent chemotherapy, but decided after extensive discussion and following stakeholder feedback that there was insufficient evidence to make a recommendation either way.

Referenzen aus der Leitlinie:

Bamias, A et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(2): 220-228.

Bamias, A et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Annals of Oncology* 2013; 24(4): 1011-1017

Bellmunt, J et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80(10): 1966-1972

Bellmunt, J et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(10): 1107-1113.

De Santis, M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(2): 191-199.

Dogliotti, L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *European Urology* 2007; 52(1): 134-141.

Dreicer, R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100(8): 1639-1645.

Galsky, MD et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2012; 23(2): 406-410.

Hillcoat, BL et al. A randomized trial of cisplatin versus carboplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7(6): 706-709.

Loehrer, PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(7): 1066-1073.

Lorusso, V et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncology Reports* 2005; 13(2): 283-287.

Saxman, SB et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(7): 2564-2569.

Stemberg, CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of Clinical Oncology* 2001a; 19(10): 2638-2646.

Stemberg, CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European Journal of Cancer* 2006; 42(1): 50-54.

von der Maase, H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17): 3068-3077.

von der Maase, H et al. Long-term-survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4602-4608.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)
am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [UrinaryBladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* OR transitional OR bladder):ti,ab,kw
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, transitional cell/drug therapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/radiotherapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/surgery"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	((("urinary bladder neoplasms/drug therapy"[mh]) OR "urinarybladder neoplasms/radiotherapy"[mh]) OR "urinarybladder neoplasms/surgery"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	((#3) AND #4)
6	(#5) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab]) OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#1 OR #2 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system revimplement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (studysselection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pm cbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
10	(#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms]
2	urinary bladder neoplasms[MeSH Terms]
3	((urotheli*[tiab] OR transitional[tiab] OR bladder[tiab]
4	((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
5	(#3) AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Freshwater T, Li H, Valiathan C, Li M, Perini R, Bracco OL, et al.** Systematic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. *Am J Clin Oncol* 2019;42(10):802-809.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3296/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4192/2020-03-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-426/2019-06-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-314_D-419.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#beschluesse>.
6. **Gwynn ME, DeRemer DL.** The emerging role of PD-1/PD-L1-targeting immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma. *Ann Pharmacother* 2018;52(1):60-68.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0, März 2020 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

8. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bladder cancer: diagnosis and management [online]. 07.2019. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 13.05.2020]. (NICE Guideline; Band 2). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744109>.
9. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.
10. **Wang Y, Xu L, Meng X, Qin Z, Wang Y, Chen C, et al.** Different chemotherapy regimens in the management of advanced or metastatic urothelial cancer: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(1):1-14.
11. **Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al.** EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multistakeholder effort(dagger): under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020;77(2):223-250.
12. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, et al.** European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2020.
13. **Witjes JA, Bruins HM, Comperat E, Cowan N, Gakis G, Hernandez V, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-106**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist (Erstlinienerhaltungstherapie)?

Die Formulierung der Frage ist irreführend. Vermutlich gemeint ist „nicht progredient (CR, PR oder NC)“ im Sinne von „nicht fortschreitend nach der Therapie“. Wir beantworten die Frage in diesem Verständnis.

Zusammenfassung

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen (nicht kurativ resektablen) oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie folgende Chemotherapien eingesetzt:

1. Für Cisplatin geeignete Patienten eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie, in Deutschland als De Facto Standard Gemcitabin + Cisplatin
2. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten eine platinbasierte Chemotherapie mit Gemcitabin + Carboplatin

Der Wert einer Erhaltungstherapie war bisher nicht gesichert.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortschreitend ist, ist ein abwartendes/beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

Stand des Wissens

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen (nicht kurativ resektablen) oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie folgende Chemotherapien eingesetzt:

1. Für Cisplatin geeignete Patienten eine **Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie**, in Deutschland als De Facto Standard Gemcitabine + Cisplatin
2. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten eine platinbasierte Chemotherapie mit **Gemcitabin + Carboplatin**

Aufgrund der aggressiven Biologie des Urothelkarzinoms der Harnblase einerseits und der Toxizität der Chemotherapie andererseits soll ein Restaging alle 2-3 Zyklen erfolgen; dabei existieren unterschiedliche Chemotherapieprotokolle mit Zyklen à 3 oder 4 Wochen. In der Regel werden 6 Chemotherapiezyklen angestrebt, wobei die tatsächlich verabreichte Zahl häufig darunter liegt. *„Die vorliegende Evidenz bzgl. der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Chemotherapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu“* (Statement 9.21, S3 Leitlinie). Nach Abschluss der platinbasierten Induktionschemotherapie muss unterschieden werden, ob bei den Patienten eine Tumorremission oder lediglich ein Stable Disease vorliegt. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung unter der Chemotherapie kann alternativ der Einsatz einer PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitortherapie als Zweitlinie erwogen werden. Diese stellt für Patienten mit progredienter Erkrankung unter oder nach Induktionschemotherapie den aktuellen Zweitlinie-Standard dar.

„Zurzeit gibt es keinen etablierten Tumor- bzw. Biomarker im Rahmen der Nachsorge oder zum Monitoring der palliativen Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms“ (Empfehlung 11.26, S3-Leitlinie).

Nach Abschluss der platinbasierten Induktionschemotherapie muss unterschieden werden, ob bei den Patienten eine Tumorremission oder lediglich eine stabile Erkrankung (Stable Disease) vorliegt. In beiden Fällen, also wenn die Erkrankung unter der Erstlinienchemotherapie stabil bleibt oder gebessert ist, ist eine Verlaufsbeurteilung mittels bildgebender Diagnostik (in der Regel CT Thorax/Abdomen/Becken) der Standard.

Die Verlaufsbeurteilung von Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom dient einerseits der Erfassung eines Tumorprogresses, andererseits Komplikationen im Bereich des Harntrakts; letzteres betrifft vor allem Patienten, bei denen im Vorfeld eine Zystektomie mit Harnableitung (z.B. Ersatzblase, Conduit) erfolgte.

Die Verlaufsbeurteilung erfolgt daher individuell und kann aufgrund vielfältiger potentieller Komplikationen unterschiedliche diagnostische Methoden benötigen. *„Daher ist ein allgemein standardisiertes Vorgehen (in Bezug auf Zeit und eingesetzte Diagnostik) nicht empfehlenswert. Allerdings erscheint das folgende Vorgehen praktikabel und sinnvoll: Bei jeder Nachsorge, deren zeitliches Intervall individuell, oder bei klinischen Beschwerden, symptomorientiert geplant wird, sollte eine allgemeine Anamnese inkl. Fragen zur Lebensqualität und Sexual- bzw. Kontinenzfunktion erfolgen. Des Weiteren ist eine Labordiagnostik und Sonographie insbesondere der ableitenden Harnwege sinnvoll, um Tumorprogress oder Harnabfluss-*

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

Störungen rechtzeitig zu entdecken. Bei Primärdiagnose eines metastasierten Tumorstadiums sollte zur Therapieplanung eine CT-Diagnostik durchgeführt werden (s.u.). Wegen des häufigen Vorkommens von Knochenmetastasen sollten klinische Symptome, die das Skelettsystem betreffen (Knochenschmerzen), besonders beachtet und erfragt werden, ebenso Beschwerden, die auf Komplikationen der operativen Harnableitung hindeuten.“

Sofern die Induktions-Chemotherapie aufgrund eines lokal-fortgeschrittenen, primär nicht-resektablen Blasenkarzinoms erfolgte, so kann ggf. eine radikale Zystektomie bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie erwogen werden. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Operabilität sowie lokalisierter Metastasierung kann in Einzelfällen eine Metastasen-Resektion zur Prognoseverbesserung beitragen.

Bei Patienten mit einem „Stable Disease“ als bestes Ansprechen der Chemotherapie kann als Alternative zu einem abwartenden Vorgehen der Einsatz eines Immun-Checkpoint Inhibitors als Zweitlinientherapie erwogen werden. Dies wird insbesondere geschehen, wenn der Patient an einer durch die Tumorerkrankung ausgelösten Symptomatik leidet. Aufgrund der mit einer platinbasierten Chemotherapie einhergehenden Toxizität und des insgesamt palliativen Charakters der Therapie wird dies aber in der Regel mit zeitlicher Verzögerung (nach Rekonvaleszenz) erfolgen.

2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist (Erstlinienerhaltungstherapie) die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Nein

Referenzen:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. von der Maase, H., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

Clin Oncol 23:4602-4608, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.07.757](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757)

4. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)