



**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: 2021-B-203 Enfortumab Vedotin

Stand: August 2021

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

Enfortumab Vedotin

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Vortherapien]

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“

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, vom 20. Juni 2019 und vom 5. März 2020
- Atezolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019
- Nivolumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 21.12.2017

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:	
Enfortumab Vedotin L01FX13 Padcev	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Padcev ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben
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 • [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.
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• [...]
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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-203 (Enfortumab Vedotin)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 23. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

ADC	antibody-drug conjugate
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval
DCR	disease control rate
DDMVAC	dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin
DOR	duration of response
EAU	European Association of Urology
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FGFR	fibroblast growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GIN	Guidelines International Network
LN	Lymph Node
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer
MMAE	monomethyl auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	Non-muscle-invasive Bladder Cancer
ORR	objective response rate (Ansprechrates)
PD1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival
PPV	positiv prädiktiver Wert
QoL	Quality of Life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
Trop-2	trophoblast cell surface antigen 2
UC	Urothelial Carcinoma
UTUC	Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten/adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.06.2021 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 964 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 11 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [3] i.V.m. [1].

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.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [4] i.V.m. [2].

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

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

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.

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.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [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 21. Dezember 2017 - Nivolumab (Urothelkarzinom).

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

Witjes JA et al., 2021 [11].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

Zielsetzung

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.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren (nach Veröffentlichung im Jahr 2018 durch Patientinnen und Patienten) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum

Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 10th, 2019 and May 14th 2020

LoE/GoR

[...] 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 strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Recommendations

7.7 Metastatic disease

Further treatment after platinum- and Immunotherapy

Offer treatment in clinical trials testing novel antibody drug conjugates (enfortumab, vedotin, sacituzumab govitecan); or in case of patients with FGFR3 alterations, FGFR tyrosine kinase inhibitors. *[Strong]*

Hintergrund:

7.7.4 Novel agents for second- or later-line therapy

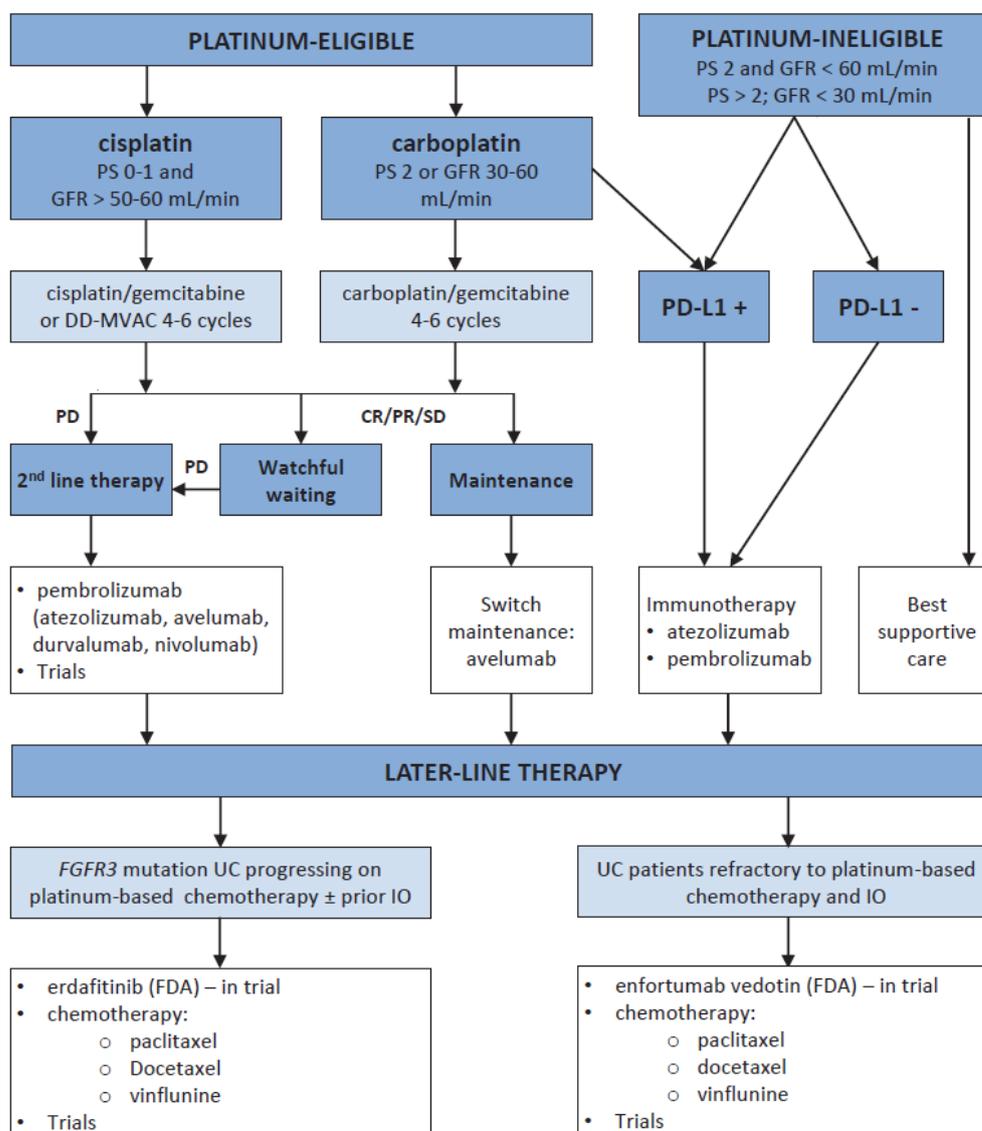
Genomic profiling of urothelial carcinoma has revealed common potentially actionable genomic alterations including alterations in FGFR [557]. Erdafitinib is a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor and the first FDA approved targeted therapy for metastatic urothelial carcinoma with susceptible FGFR2/3 alterations following platinum-containing chemotherapy. The phase II trial of erdafitinib included 99 patients whose tumour harboured an FGFR3 mutation or FGFR2/3 fusion and who had disease progression following chemotherapy [202]. The confirmed ORR was 40% and an additional 39% of patients had stable disease. A total of 22 patients had previously received immunotherapy with only one patient achieving a response, yet the response rate for erdafitinib for this subgroup was 59%. At a median follow-up of 24 months, the median PFS was 5.5 months (95% CI: 4.0–6.0) and the median OS was 11.3 months (95% CI: 9.7–15.2) [202]. Treatment-related adverse events of \geq grade 3 occurred in 46% of patients. Common adverse events of \geq grade 3 were hyponatraemia (11%), stomatitis (10%), and asthenia (7%) and 13 patients discontinued erdafitinib due to adverse events, including retinal pigment epithelial detachment, hand-foot syndrome, dry mouth, and skin/nail events. In addition to erdafitinib, several other FGFR inhibitors are being evaluated including infigratinib which has demonstrated promising activity [203]. The increased identification of FGFR3 mutations/fusion in UTUCs and in NMIBC has led to several ongoing trials.

Another promising drug is enfortumab vedotin, an antibody-drug conjugate (ADC) targeting Nectin-4, a cell adhesion molecule which is highly expressed in UC conjugated to monomethyl auristatin E (MMAE). A published phase-II single-arm study (n = 125) in patients previously treated with platinum chemotherapy and checkpoint inhibition showed a confirmed objective response rate of 44%, including 12% complete responses [558]. Responses were seen across patient subgroups including 41% in checkpoint inhibitor non-responders and 38% in patients with liver metastases. The most common treatment-related AEs included fatigue (50%), alopecia (48%), and decreased appetite (41%). Treatment-related AEs of interest included any rash (48% all grade, 11% \geq G3) and any peripheral neuropathy (50% all grade, 3% \geq G3). This data led to the accelerated FDA approval for enfortumab vedotin in locally advanced or metastatic UC patients who have previously received a PD-1 or PD-L1 inhibitor, and platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting [559]. A phase III RCT comparing enfortumab vedotin with single-agent chemotherapy has reported preliminary results (ASCO GU 2021), reporting a significant survival benefit [558].

Another ongoing trial has reported promising activity for the combination of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced/metastatic UC (ORR: 73.3% with 15.6% complete responses) [560]. Another promising ADC is sacituzumab govitecan, targeting trophoblast cell surface antigen 2 (Trop-2) conjugated to SN-38, the active metabolite of irinotecan [561].

7.7.5 Post-chemotherapy surgery and oligometastatic disease

With cisplatin-containing combination chemotherapy, excellent response rates may be obtained in patients with LN metastases only, good PS and adequate renal function, including a high number of complete responses with up to 20% of patients achieving long-term DFS [512, 516, 562, 563]. The role of surgery of residual LNs after chemotherapy is still unclear. Although some studies suggest a survival benefit and QoL improvement, the level of evidence supporting this practice is mainly anecdotal [564-578]. Retrospective studies of post-chemotherapy surgery after partial or complete remission have indicated that surgery may contribute to long-term DFS in selected patients [579-582]. These findings have been confirmed in a recent systematic review including 28 studies [582]. In the absence of data from RCTs, patients should be evaluated on an individual basis and discussed by an interdisciplinary tumour board [582].



*Treatment within clinical trials is highly encouraged.

BSC = best supportive care; CR = complete response; DD-MVAC = dose dense methotrexate vinblastine doxorubicin cisplatin; EV = enfortumab vedotin; FDA = US Food and Drug Administration;

FGFR = pan-fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; GFR = glomerular filtration rate;

IO = immunotherapy; PR = partial response; PS = performance status; SD = stable disease.

Referenzen:

202. Loriot, Y., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 381: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094>
203. Pal, S.K., et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*, 2018. 8: 812. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848605>
512. 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 Clin Oncol*, 2005. 23: 4602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034041>
516. Sternberg, 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: 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205>
557. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 2018. 174: 1033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096301>
558. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356140>
559. Chang, E., et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962979>
560. Rosenberg, J.E., et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 441. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.441
561. Tagawa, S.T., et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 354. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.354
562. Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol*, 2002. 29: 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11894003>
563. Hussain, M., et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331332>
579. Herr, H.W., et al. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*, 2001. 165: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176475>
580. Sweeney, P., et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*, 2003. 169: 2113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771730>
581. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*, 2004. 171: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665863>
582. Abufaraj, M., et al. The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122377>

Rouprêt M et al., 2021 [10]

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma.

Zielsetzung/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Guidelines Panel has compiled these clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren (vor Veröffentlichung im Jahr 2016) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert¹.

Recherche/Suchzeitraum des Updates:

- The search was restricted to articles published between May 30th 2019 and May 29th 2020. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.

LoE/GoR

- [...] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation references used in this text are graded according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence. For the Disease Management [...] chapters a system modified from the 2009 CEBM LEs has been used.
- The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Recommendation 7.2 Metastatic disease

7.2.3.2 Second-line setting

Second-line treatment

Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as second-line treatment if immunotherapy or combination chemotherapy is not feasible. **Alternatively, offer vinflunine as third- or subsequent-line treatment.** *[Strong]*

Hintergrund:

Similar to the bladder cancer setting, second-line treatment of metastatic UTUC remains challenging. In a post-hoc subgroup analysis of locally advanced or metastatic UC, vinflunine was reported to be as effective in UTUC as for bladder cancer progressing after cisplatin-based chemotherapy [259].

Referenz:

259. Heers, H., et al. Vinflunine in the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma - Subgroup Analysis of an Observational Study. *Anticancer Res*, 2017. 37: 6437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061830>

¹ European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf>.

NCCN, 2021 [8,9].

Bladder Cancer, Version 3.2021

Zielsetzung

The clinical spectrum of bladder cancer can be divided into 3 categories that differ in prognosis, management, and therapeutic aims. [...] The critical concern for the third group, consisting of metastatic lesions, is how to prolong quantity and maintain quality of life. Numerous agents with different mechanisms of action have antitumor effects on this disease. The goal is how to use these agents to achieve the best possible outcome.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Last full update of discussion part on July 16 2020

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

Recherche/Suchzeitraum

Pubmed, no further details

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E = Efficacy of Regimen/Agent
 S = Safety of Regimen/Agent
 Q = Quality of Evidence
 C = Consistency of Evidence
 A = Affordability of Regimen/Agent

Example Evidence Block

5					
4	■	■	■		
3	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
	E	S	Q	C	A

E = 4
 S = 4
 Q = 3
 C = 4
 A = 3

Efficacy of Regimen/Agent

5	Highly effective: Cure likely and often provides long-term survival advantage
4	Very effective: Cure unlikely but sometimes provides long-term survival advantage
3	Moderately effective: Modest impact on survival, but often provides control of disease
2	Minimally effective: No, or unknown impact on survival, but sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: One or more well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trial(s) or well-designed non-randomized trial(s)
2	Low quality: Case reports or extensive clinical experience
1	Poor quality: Little or no evidence

Safety of Regimen/Agent

5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal toxicities; no interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only; little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur but life threatening/fatal toxicity is uncommon; interference with ADLs is frequent
1	Highly toxic: Significant toxicities or life threatening/fatal toxicity occurs often; interference with ADLs is usual and severe

Consistency of Evidence

5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients, whether randomized or not, with some variability in outcome
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience

Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

Recommendations

Subsequent-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV)^{g,h} Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens • Enfortumab vedotin-ejfv (category 1) ^{26,27} • Erdafitinib ^f	Other recommended regimens • Gemcitabine ¹⁵ • Paclitaxel ²⁴ or docetaxel ²⁵ • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ² • Sacituzumab govitecan-hziy ²⁸

DDMVAC = dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

f= Only for patients with susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alterations.

g= Patient should have already received platinum and a checkpoint inhibitor, if eligible.

h= These therapies are appropriate for patients who received a first-line platinum-containing chemotherapy followed by avelumab maintenance therapy.

Preferred Regimens	
Enfortumab vedotin-ejfv	
Erdafitinib	
Other Recommended Regimens	
Gemcitabine	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine	
Gemcitabine and paclitaxel	
Gemcitabine and cisplatin	
DDMVAC with growth factor support	
Sacituzumab govitecan-hziy	

Clinical trial enrollment is recommended by the NCCN Panel for all patients when appropriate, but is strongly recommended for second-line and subsequent therapies since data for locally advanced or metastatic disease treated with subsequent-line therapy are highly variable. The available options depend on what was given as first line. Regimens used in this setting include checkpoint inhibitors, erdafitinib, enfortumab vedotin, and the following chemotherapies: docetaxel; paclitaxel; gemcitabine; ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine; gemcitabine and paclitaxel; GC; and ddMVAC. [...]

Erdafitinib

Erdafitinib is a pan-FGFR inhibitor that has been evaluated in a global, open-label phase II trial of 99 patients with a prespecified FGFR alteration who had either previously received chemotherapy or who were cisplatin ineligible, chemotherapy naïve. Of these patients, 12% were chemotherapy naïve and 43% had received 2 or more prior lines of therapy. The confirmed ORR was 40% (95% CI, 31%–50%), consisting of 3% complete responses and 37% partial responses. Among patients who had previously received immunotherapy, the confirmed ORR was 59%. Median PFS was 5.5 months and the median OS was 13.8 months. Grade ≥ 3 treatment-related AEs were reported in 46% of patients and 13% of patients discontinued treatment due to AEs.²³³ Based on these data, the FDA has approved erdafitinib for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has progressed during or after platinum-based chemotherapy and whose tumors have susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alterations.²³⁴

Enfortumab Vedotin

Enfortumab vedotin is a Nectin-4-directed antibody–drug conjugate that has been evaluated in a global, phase II, single-arm study of 125 patients with metastatic urothelial carcinoma who had previously received both a platinum-containing chemotherapy regimen and a PD1/PD-L1 checkpoint inhibitor. The confirmed ORR was 44% (95% CI, 35.1%–53.2%), including 12% complete responses. Similar response rates were seen in subgroups of patients with liver metastases and in those with no response to prior checkpoint inhibitor therapy. The median DOR was 7.6 months. Grade ≥ 3 treatment-related AEs were reported in 54% of patients and treatment-related AEs lead to dose reductions or discontinuation of therapy in 32% and 12% of patients, respectively.²³⁵ [...]

In addition to chemotherapy options, erdafitinib is also recommended for second-line systemic therapy following a first-line checkpoint inhibitor and as a third- or subsequent-line therapy option for patients who have already received both a platinum-containing therapy and a checkpoint inhibitor, if eligible on the basis of FGFR3 or FGFR2 genetic alterations. Enfortumab vedotin is also recommended as a preferred subsequent-line systemic therapy option. [...] With the exception of pembrolizumab as a second-line, post-platinum treatment option (category 1), the use of targeted therapies are all category 2A recommendations.

Referenzen:

- 2 Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, 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. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
- 4 Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
- 15 Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-3398.
- 16 Calabro F, Lorusso V, Rosati G, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115:2652-2659.
- 17 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al: A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. *Cancer* 2013;119:540-547.
- 24 Sideris S, Auon F, Zanaty M, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;4:1063-1067.
- 25 McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-1857.
- 26 Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-2600.
- 27 Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde G, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125-1135.
- 28 Loria Y, et al. TROPHY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI) [abstract]. *Ann Oncol* 2020;31:Abstract LBA24.
233. Loria Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340094>.
234. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. BALVERSA (erdafitinib) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s00_0lbl.pdf. Accessed January 7, 2020.
235. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and AntiProgrammed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-2600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31356140>.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [6].

(Leitlinienreport [7])

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Zielsetzung

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

Es erfolgte eine systematische, jedoch selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline via PubMed (Suchdatum 30.12.2017)

LoE

Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

GoR

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Molekulare Prognosemarker des Urothelkarzinoms

4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Molekulare Tests sollen für die Therapieplanung des Urothelkarzinoms ausserhalb von Studien nicht erfolgen.
	Starker Konsens

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nur in Zweifelsfällen kann beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom zur Unterscheidung von low- und high-Grade eine Immunhistochemie mit CK 20, Ki67 und p53 erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Trotz des klinischen Bedarfes und der Vielzahl von Kandidatenmarkern gibt es gegenwärtig keine prognostischen oder prädiktiven Biomarker für das Urothelkarzinom, welche über die Parameter der Histologie (staging, grading) hinaus wesentliche Information tragen. Es gibt jedoch eine Reihe von Kandidaten, die in weiteren Studien untersucht werden (FGFR-3- Mutationen, Ki-67, p53, CK20, etc.) [144, 170]. Bei nichtinvasiven Urothelkarzinomen zeigt eine erhöhte Proliferation in der Ki67- Färbung, eine Überexpression von CK20 als Zeichen einer Dedifferenzierung und eine Überexpression von p53 als Zeichen einer Mutation ein höheres Rezidiv- und Progressionsrisiko an. Diese Marker wurden in zahlreichen retrospektiven Studien untersucht aber nicht prospektiv validiert.

Zu prognostischen Faktoren nach radikaler Zystektomie siehe Kapitel [7.1.2](#)

(...) Fibroblasten Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR), insbesondere FGFR3, sind von Bedeutung insbesondere beim NMIBC. FGFR3 Genanalyse kann die Diagnostik verbessern, ist aber durch die arbeitsintensive Sequenzierung oder

Einzelstrangmutationsanalyse limitiert. Eine PCR-Technik zum simultanen Nachweis von 9 verschiedenen FGFR3-Mutationen im Urin wurde beschrieben [273]. In einer prospektiven Studie an Patienten mit Hämaturie wurde für den positiven FGFR3-Nachweis im Urin ein PPV von 95% berichtet [274]. Eine klinische Bewertung ist noch nicht möglich. (...)

9.34.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie erfahren, können eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie als Zweitlinie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.34

Die Effektivität einer Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie in der Folgesequenz wurde bisher in keiner prospektiven Studie untersucht. Eine systematische Literaturrecherche konnte nur eine retrospektive Kohortenstudie von Szabados et al. identifizieren [1140]. In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen untersucht, wobei in beiden Kohorten der Anteil an viszeraler Metastasierung bei 86% lag.

Die erste Gruppe (n = 14) erhielt eine Chemotherapie nach Erstlinienbehandlung mit dem PD-L1 oder PD1-Immuncheckpoint-Inhibitor. Es wurde überwiegend eine Polychemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin (71%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrates (ORR) nach Chemotherapie lag bei 64% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR = ORR und stabiler Verlauf) bei 85%. In der zweiten Patientengruppe (n=14) wurde nach der Sequenz Erstlinienchemotherapie und Zweitlinien-Immuncheckpoint-Inhibitoren eine erneute Chemotherapie durchgeführt. Die Erstlinienchemotherapie war überwiegend eine Kombinationsbehandlung aus Gemcitabin/Cisplatin (79%). In der Drittlinienchemotherapie nach Immuntherapie wurden überwiegend Carboplatin/Paclitaxel (50%), Gemcitabin/Carboplatin (21%) und Docetaxel (21%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrates (ORR) nach Immuntherapie in der Drittlinie lag bei 21% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR) bei 92%.

Die Autoren schlußfolgerten, dass der Einsatz von Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie eine hohe Ansprechrates bzw. Krankheits-Kontrollrate erzielt. Insbesondere sei keine Kreuzresistenz zwischen der Immun- und Chemotherapie zu erwarten. Somit hat nach Angaben der Autoren die Sequenz der Immun- und Chemotherapie einen hohen Stellenwert im Krankheitsverlauf von metastasierten Urothelkarzinom-Patienten. Letztlich müssen jedoch prospektive Sequenzstudien diese Hypothese beweisen [1140] (Szabados et al. Eur Urol 2017 Volume 2 Pages 149-152).

Referenz:

1140. Szabados, B., et al., Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol, 2018. 73(2): p. 149-152.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2021) am 24.06.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder 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 Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.06.2021

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic] AND "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic] AND "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	(((((Neoplasm Metastasis[mh]) OR Neoplasm Recurrence, Local[mh]) OR advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
6	#3 AND #4 AND #5
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 rev implement 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 (study selection[tw]) OR (predetermined[tw]

#	Suchfrage
	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 pmcbook)) 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 ("2016/06/01"[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 24.06.2021

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic]
3	((urotheli*[ti]) OR transitional[ti]) OR bladder[ti]
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 recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **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 Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4783/2021-04-15_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf.
2. **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) vom 5. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4192/2020-03-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) vom 20. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) vom 20. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_BAnz.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 21. Dezember 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-300/2017-12-21_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-293.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0, März 2020 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Bladder cancer, NCCN evidence blocks, Version 3.2021 [online]. 27.04.2021. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff:

- 24.06.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Bladder cancer, Version 3.2021 [online]. 22.04.2021. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
 10. **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); 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2021.pdf>.
 11. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat E, Cowan N, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021V2.pdf>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-203

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in diesem Patientenkollektiv ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von:

- Vortherapien
- Kontraindikationen für bestimmte Zytostatika und/oder Checkpoint-Inhibitoren
- klinischer Patientenstatus
- Tumorstatus
- Patientenpräferenz.

Neben den systemischen Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein symptomatischen Behandlung im Sinne einer *Best Supportive Care* Strategie eine weitere Option dar.

Fragestellung

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Dies ist die weitere Stellungnahme zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom im Rahmen der Einbindung der Fachgesellschaften in die Beratungen des G-BA. Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Behandlungsstandard bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die während oder nach Erhalt von mindestens einer vorherigen systemischen Chemotherapie oder vorheriger PD1/ PD-L1- Therapie (als Monotherapie oder Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie) einen Progress erleiden, ist eine weitere Systemtherapie oder eine Best Supportive Care Strategie [1, 2].

Bei Patienten, die zuvor lediglich eine systemische Chemotherapie erhalten haben (in der Regel eine platinbasierte Kombinationstherapie, falls eine leitlinienkonforme Erstlinientherapie durchgeführt worden ist), besteht im Falle eines Progresses die Indikation zu einer Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.28 der S3-Leitlinie) Atezolizumab oder Nivolumab (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.29 der S3-Leitlinie) [1, 2]. Pembrolizumab als PD1-Inhibitor war in einer Phase-III Studie (KEYNOTE-045) bei Patienten nach dem Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie gegenüber einer Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Tumoransprechens überlegen [3]. Die Zulassung von Nivolumab und Atezolizumab beruht auf den guten Ergebnissen (günstiges Nebenwirkungsprofil, Gesamtüberleben im Vergleich zu publizierten Daten zur Chemotherapie besser) zweier Phase II-Studien (IMvigor 210, Checkmate 275) [4, 5]. Eine Phase-III Studie, in der der Einsatz von Atezolizumab nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie mit dem Einsatz einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) verglichen wurde (IMvigor 211) erbrachte zwar ein formal negatives Ergebnis (kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Atezolizumab bei Patienten mit PD-L1 Expression), allerdings konnten die Daten der Phase-II Studie (IMvigor 210) zur Wirksamkeit und zum günstigen Nebenwirkungsprofil im Wesentlichen bestätigt werden [6].

Bei Patienten, die einen Progress unter einer Erstlinientherapie (Cisplatin-ungeeignete Patienten mit einem IC [immune cell] Score $\geq 5\%$ oder einem CPS [combined positivity score] $\geq 10\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Pembrolizumab) erleiden, kann entsprechend eines

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Expertenkonsens der S3-Leitlinien eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie durchgeführt werden (vgl. konsensbasierte Empfehlung 9.34) [1, 2]. Eine Empfehlung hinsichtlich eines speziellen Therapieregimes wird aufgrund fehlender Daten in der S3-Leitlinie nicht ausgesprochen.

Tatsächlich liegen bislang keine prospektiven, sondern lediglich retrospektive Studienergebnisse vor. Die systematische Literaturrecherche der Leitliniengruppe konnte lediglich eine Arbeit identifizieren, in der sich eine Polychemotherapie wirksam nach vorangegangener Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zeigte [7]. Dies konnte aktuell durch mindestens eine weitere retrospektive Arbeit bestätigt werden [8].

Für Patienten, die einen Progress unter Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor nach platin-basierter Chemotherapie oder im Rahmen einer Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erleiden, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine expliziten Empfehlungen zum Behandlungsstandard in der S3-Leitlinie Blasenkarzinom vor. Ursächlich hierfür ist die erst vor kurzem erfolgte Zulassung für diese Behandlungsoptionen in Deutschland. So besteht erst seit Januar 2021 die Möglichkeit, Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, mit einem Immuncheckpointinhibitor (Avelumab) im Sinne einer Erstlinienerhaltungstherapie unabhängig vom PD-L1-Status zu behandeln. Die Zulassung basiert dabei auf einer randomisierte Phase III Studie (JAVELIN Bladder 100, n=700). In dieser war die Gesamtüberlebenszeit für die Avelumab-Erhaltungstherapie gegenüber Best Supportive Care sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den PD-L1 positiven Patienten überlegen (21,4 vs. 14,3 Monate) [9].

Leitlinienkonform wäre bei diesen Patienten am ehesten eine Behandlung mit Vinflunin indiziert. Hier liegt eine Zulassung nach Versagen einer platin-basierten Chemotherapie vor (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.31). Zulassung und Empfehlung basieren auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, die in der auswertbaren Patientenpopulation einen signifikanten Überlebensvorteil der mit Vinflunin-behandelten Patienten gegenüber dem Kontrollarm (*best supportive care*) zeigte [10].

Alternativ kann ein Taxan zum Einsatz kommen (ggf. in Kombination mit Gemcitabin, vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.32) [1, 2]. Grundlage für den Einsatz von Taxanen sind eine Reihe kleinerer Phase-II bzw. III Studien, in denen sich hinsichtlich des Überlebens der Patienten vergleichbare Wirksamkeitsdaten fanden (Übersicht in [1]):

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Neben den bereits zuvor angeführten Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein palliativ-symptomatischen Behandlung im Sinne einer *Best Supportive Care* Strategie eine weitere Option dar. Dies betrifft insbesondere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einem ungünstigen Tumorstatus (z. B. ausgedehnte hepatische Metastasierung).

Sowohl die Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen sowie die Wahl der unterschiedlichen Therapieoptionen sind bislang Biomarker unabhängig. Eine Option ist der Einsatz gezielter FGFR-Inhibitoren bei Nachweis von Alterationen des *FGFR*-Gens. Diese sind aber für die EU derzeit nicht zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind im Standard einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

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/> (abgerufen am: 23.11.2020)
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Bellmunt, J., et al., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376(11): p. 1015-1026.
4. Rosenberg, J.E., et al., Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387(10031): p. 1909-20.

<p>Kontakt Daten</p> <p>S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.</p>
<ol style="list-style-type: none">5. Sharma, P., et al., Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>, 2017. 18(3): p. 312-322.6. 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. <i>Lancet</i>, 2018. 391(10122): p. 748-757.7. Szabados, B., et al., Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. <i>Eur Urol</i>, 2018. 73(2): p. 149-152.8. Gomez de Liano Lista, A., et al., Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. <i>Eur Urol</i>, 2020. 77(2): p. 269-276.9. Powles, T., et al., Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i>, 2020. 383(13): p. 1218-1230.10. Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. <i>J Clin Oncol</i>, 2009. 27(27): p. 4454-61.