

**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: 2026-B-249-z Nogapendekin alfa inbakicept

Stand: September 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo GBA

**Nogapendekin alfa inbakicept
[NMIBC bei Nicht-Ansprechen auf BCG]**

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 Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Operation (Zystektomie, transurethrale Resektion (TUR))
- Strahlentherapie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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:	
Nogapendekin alfa inbakicept L03AC03 Anktiva	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Anktiva wird in Kombination mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BCG-unresponsivem nichtmuskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumoren.
Nadofaragen firadenovec L01XL10 Adstiladrin ¹	Nadofaragen firadenovec wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-unempfindlichem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumore.
BCG L03AX03 BCT-medac	Behandlung nicht-invasiver urothelialer Harnblasenkarzinome: • kurative Behandlung eines Carcinoma in situ • prophylaktische Behandlung zur Vermeidung eines erneuten Auftretens von: – urothelialen Karzinomen beschränkt auf die Schleimhaut: – Ta G1-G2 bei einem multifokalen Tumor und/oder Tumorrezidiv – Ta G3 – urothelialen Karzinomen in der Lamina propria, aber nicht im Muskelgewebe der Blase (T1) – Carcinoma in situ
<i>Chemotherapeutika</i>	
Mitomycin C L01DC03 Mitomycin medac	Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

¹ Nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epirubicin L01DB03 Epirubicin onkovis	Epirubicin ist in der intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion (TUR) angezeigt.
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Bendalis	zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasentumore nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
Methotrexat L01BA01 Methotrexat medac	[...] • Harnblasenkarzinomen – in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-249z (Beratung nach § 35a SGB V)
Nogapendekin alfa inbakicept

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. September 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AUA	American Urological Association
BC	Bladder cancer
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CIS	Carcinoma in situ
CSS	Cancer-specific survival
EAU	European Association of Urology
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HG	High grade
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVU	intravenous urography
KI	Konfidenzintervall
LG	Low grade
LoE	Level of Evidence
MMC	Mitomycin C
NMIBC	Non-muscle invasive bladder cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RC	Radical Cystectomy
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	Urothelkarzinom
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit BCG-unresponsivem nichtmuskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumoren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Harnblasenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 17.09.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1710 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [3, 4].

Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasen Carcinom (IABC)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms – Version 3.1

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinienversion 2.0 (März 2020)

- 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:

- Version 3.
 - SR + RCT: Suchen für die de novo-Recherchen zu den palliativen und perioperativen Fragestellungen wurden am 14.09.2021 mit einem Suchzeitraum von 01.01.2021-14.09.2021 in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid durchgeführt. +
 - Updaterecherche am 23.01.2024 für die Schlüsselfrage: „Welche Substanzen und wie viele Therapiezyklen inkl. Cisplatin Split Dose sollen bei der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden?“ in MEDLINE via Ovid.
 - Leitlinien: März 2021 über MEDLINE via Pubmed. Bezüglich der perioperativen Systemtherapie erfolgte eine Updaterecherche für den Zeitraum 09/2021 – 01/2024, für die anderen in der ersten Suche gefundenen Leitlinien-Themen erfolgte keine Update-Recherche, da sich hier im Wortlaut der jeweiligen Leitlinien inhaltlich keine Veränderungen ergaben

LoE

- Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012

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

- Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 8: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten konsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Empfehlungsstärke

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinienversion 3.0 – Update: Die Kapitel zur Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 5), zur perioperativen Therapie (Kapitel 9) sowie zur Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin (Kapitel 11) und zur Nachsorge (Kapitel 12) wurden überarbeitet.

Eine Überarbeitung des Kapitels 6 (Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms) erfolgte nicht. Da die S3-Leitlinie bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis 03.2030 gültig ist, werden die Empfehlungen dargestellt.

Empfehlungen

6.9 Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren

6.36	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit BCG-vorbehandeltem, rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase, die nicht einer radikalen Zystektomie zugeführt werden können oder diese ablehnen, kann Gemcitabin als intravesikale adjuvante Zweitlinienbehandlung im Rahmen eines „Off-label use“ anstatt einer alleinigen Mitomycin-C-Behandlung oder einer BCG-Reexposition appliziert werden.	
Level of Evidence 2-	[471], [472]	
	Konsens	

Referenzen zur Empfehlung

471. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. 2010;116:1893-900
472. Addeo R CM. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010;28:543-8

Hintergrundtext

In einer unizentrischen, prospektiv, randomisierten Studie wurden 74 Patienten mit high-risk NMIBC untersucht. Von den 74 Patienten wurden 64 final randomisiert (Ta-T1G3, n=54; T1G3 und/oder Cis, n=10). Alle Patienten lehnten die Zystektomie als kurative Maßnahme ab. Die Randomisation erfolgte durch einen Zufallsgenerator in einen Arm mit sechsmaligen, wöchentlichen Instillationen von 2g Gemcitabin/50ml NaCl über 2h (n=32) oder sechsmaliger BCG-Gabe (5x10⁸ CFU, in 50ml NaCl, n=32). Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine Erhaltungstherapie wurde in jeder Gruppe für alle nicht-rezidierten Patienten nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten vorgenommen. Alle Patienten wurden zunächst transurethral reseziert mit einer zusätzlichen Nachresektion nach 4 Wochen. Das Nachsorgeschema beinhaltete 3-monatliche Kontrollen in den ersten beiden Jahren, gefolgt von 6-monatlichen Kontrollen in den folgenden 3 Jahren und hiernach jährlich. Die erste 3-Monatskontrolle beinhaltete die Durchführung einer Urethrozystoskopie, Urinzytologie und kalten Biopsie aus suspekt erscheinenden Schleimhautveränderungen. Bei unauffälligem Befund beschränkte sich hiernach die Nachsorge auf eine Urethrozystoskopie und Urinzytologie. Die Tumorcharakteristika (T-Kategorie, Grading, Vorhandensein von CIS) unterschieden sich nicht signifikant. Der Altersunterschied war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Weitere Charakteristika zwischen beiden Gruppen werden in der Publikation nicht aufgeführt. Das rezidivfreie Überleben war in der GEM-Gruppe signifikant niedriger als in der BCG-Gruppe (25.6 vs. 39.4 Monate, p=0.042). Dagegen zeigte sich im Hinblick auf eine Regression des primären Stadiums (pT/Grading; BCG vs. GEM: 55.5% vs. 52.9%) und hinsichtlich der Persistenz einer high-risk Erkrankung kein signifikanter Unterschied (BCG vs. GEM: 44.4% vs. 41.1%). Es wurde Patienten mit Progress unter GEM ein Wechsel zu BCG erlaubt. Eine lokale bzw. systemische Toxizität, welche zu einer Verschiebung bzw. Abbruch der intravesikalen Applikationen führte, trat bei insgesamt 3 bzw. 1 Patienten in der BCG-Gruppe und keinem Patienten in der GEM-Gruppe auf (p<0.05). Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind vornehmlich die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als niedrig einzustufen [470].

Zahlreiche retrospektive Serien existieren zur Behandlung von high-risk Patienten mit Gemcitabin (GEM) vs. Bacille-Calmette-Guerin (BCG) [479], [480]. Für die vorliegende Empfehlung wurde vornehmlich auf randomisierten Studien zurückgegriffen.

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurden 120 Patienten mit rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pTa-T1, G1-G3 untersucht, die unter BCG (GEM: n=46; MMC: n=45) oder Epirubicin (GEM: n=8; MMC: n=10) rezidierten bzw. progredient waren. Es wurden vor Randomisation nach Alter (nach Lebensdekaden), pT-Kategorie (pTa vs. T1) und Tumorgrad (G1/G2 vs. G3) stratifiziert. Nach Ausschluss von 11 Patienten (fehlende Einschlusskriterien: 3 Pat.; Ablehnung Studieneinschluss: 4 Pat.; andere Gründe: 4 Pat.) wurden insgesamt 109 Patienten randomisiert. Sie wurden 1:1 in einen GEM-Arm (N=54; 2g/50ml NaCl, intravesikale Einwirkzeit: 1h) oder Mitomycin-C-Arm (n=55; MMC; 40mg/50ml; intravesikale Einwirkzeit 1h; 1.Gabe innerhalb von 2 Tagen nach TUR-B gefolgt von weiteren 4 Instillationen im wöchentlichen Abstand) randomisiert. Das mittlere Alter $\pm$ Standardabweichung lag im GEM-Arm bei 64.9 ± 10.55 Jahren und im MMC-Arm bei 67.9 ± 10.2 Jahren. Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 36 Monaten. Beide Gruppen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (Geschlecht, Alter, Anzahl rezidivierender Tumoren (1 vs. ≥ 1 Läsion), Größe der größten Tumoraläsion, T-Kategorie, Tumorgrad, vorherige intravesikale Instillation (BCG vs. Epirubicin)). In der Kaplan-Meier Analyse war das krankheitsfreie Überleben in der GEM-Gruppe signifikant höher als in der MMC-Gruppe ($p=0.0021$). In der Subgruppe der Patienten mit G3-Tumoren war das krankheitsfreie Überleben signifikant höher als in der MMC-Gruppe ($p=0.049$). Anzumerken ist, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate bezogen auf 100 Patientenmonate festgestellt wurden (GEM: 1.26; MMC: 1.72; $p=0.31$), wobei in der GEM-Gruppe die mediane Zeit bis zum Rezidiv nicht erreicht wurde und diese in der MMC-Gruppe bei 15.0 Monaten lag. Im Hinblick auf die Progression zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (MMC: 10 Patienten, GEM: 6 Patienten, $p=0.14$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Toxizität der applizierten Behandlungen. Die Rate an chemischer Zystitis war signifikant niedriger im GEM- als im MMC-Arm (GEM: 5.5%; MMC: 21.1%; $p=0.013$) und Dysurie (GEM: 9.2%; MMC: 20.0%; $p=0.023$). Insgesamt lag die Rate unerwünschter Nebenwirkungen bei 38.8% im GEM-Arm und 72.2% im MMC-Arm ($p=0.021$). Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind vornehmlich die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Ferner werden in der Arbeit keine Gründe für die Nicht-Durchführung einer Zystektomie im Kollektiv aufgeführt. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als eher niedrig einzustufen [472].

In einer prospektiv-randomisierten, multizentrischen, open-label Studie wurden 92 Patienten mit high-risk NMIBC (nach EORTC) untersucht, die nach mindestens einem BCG-Kurs rezidierten [471]. Alle Patienten waren entweder aus Altersgründen, Komorbiditäten oder anästhesiologischen Gründen nicht zystektomiefähig oder lehnten diese ab. Die Behandlung startete 4-6 Wochen nach der letzten TUR-B. Zwölf Patienten wurden vor Randomisation ausgeschlossen (fehlende Einschlusskriterien: 8 Pat.; Ablehnung Studieneinschluss: 3 Pat.; andere Gründe: 1 Pat.). Jeweils 40 Patienten wurden in einen GEM-Arm (2g/50ml NaCl; 6x wöchentlich und danach 3x wöchentlich nach 3, 6 und 12 Monaten) und einen BCG-Arm (81mg BCG Connau-ght/50ml; gleiches Instillationsschema wie GEM) mit Hilfe eines Computers randomisiert. Das mediane Follow-up war zwischen beiden Gruppen ähnlich (GEM: 15.2 Monate, 6-22; BCG: 15.8, Range: 7-21). Es wurden keine Unterschiede in den primären Tumorcharakteristika zwischen beiden Gruppen festgestellt. Das mediane Alter betrug im GEM-Arm 69 Jahre und im BCG-Arm 71 Jahre. 52.5% der Patienten im GEM-Arm entwickelten ein Rezidiv und 87.5% im BCG-Arm ($p=0.002$). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0.09$). Das 2-Jahres rezidivfreie Überleben (definiert als histologisch gesichertes Urothelkarzinom-Rezidiv) war in der GEM-Gruppe signifikant höher (19%, 95%-CI: 5-39) als in der BCG-Gruppe (3%, 95%-CI: 0-21; $p=0.008$). Im Hinblick auf die Progression zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (GEM vs. BCG, 33% vs. 37.5%, $p=0.12$). Die Rate an Grad 2/3 Nebenwirkungen war insgesamt niedrig und (GEM: 12/3; BCG: 13/3) nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Ferner werden in der Arbeit keine Gründe für die Nicht-Durchführung einer Zystektomie im Kollektiv aufgeführt. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als niedrig bis intermediär einzustufen [471].

6.37	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante intravesikale Mitomycin-C-Behandlung unter mikrowelleninduzierten Hyperthermie Bedingungen ist ein experimentelles Verfahren und soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	
Level of Evidence 1 -	[473] , [474] , [475] , [476]	
	Starker Konsens	

Referenzen zur Empfehlung

473. Colombo R DPL. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2003;21:4270-6
474. Colombo R BM. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication a pilot study on marker lesion. Eur Urol. 2001;39:95-100
475. Colombo R DPL. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. J Urol. 1996;155:1227-32
476. Lammers RJ WJ. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2011;60:81-93

Hintergrundtext

Die prognostische Bedeutung einer mikrowelleninduzierten Hyperthermie (C-HT) begleitend zu einer intravesikalen Instillationstherapie wurde in einem systematischen Review untersucht [476]. Hierbei konnten die Daten von 22 Arbeiten extrahiert werden. Die am häufigsten unter Hyperthermiebedingungen untersuchte Substanz war Mitomycin-C (MMC). Drei Studien wurde zur Errechnung des relativen Risikos unter C-HT zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um zwei retrospektive und eine randomisierte Phase-3 Studie. Die relative Risikoreduktion für ein intravesikales Rezidiv unter C-HT MMC wurde mit 59% errechnet (OR: 0.41, 95%-CI: 0.290-0.579) [473], [474], [475]. Ein Blasenerhalt konnte in acht für diesen Endpunkt berücksichtigten Studien bei 47.4%-98.0% der Patienten erzielt werden (pooled bladder preservation rate: 87.6%). Von 357 ausgewerteten Patienten wurden 38 (10.6%) einer Zystektomie unterzogen, wobei dies lediglich bei einem Patienten aufgrund von LUTS-Beschwerden und bei einem wegen verminderter Blasencompliance (Volumendehnbarekeit) erfolgte. Die Nebenwirkungen (vornehmlich LUTS und Hämaturie) waren unter C-HT MMC höher als unter MMC alleine, jedoch meistens nicht limitierend für die Behandlung. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen einer MMC-basierten C-HT auf die Progressionsraten berichtet, wobei in den meisten Arbeiten ein vorheriges BCG-Versagen keinen signifikanten Einfluss auf das Progressionsrisiko unter C-HT hatte. Tendenziell zeigte sich in den untersuchten Arbeiten ein geringerer Einfluss von MMC unter C-HT-Bedingungen auf die Progression als mit Mitomycin-C alleine. Aus den Daten des vorliegenden systematischen Review müssen folgende Punkte als wesentliche Limitationen der untersuchten Arbeiten aufgeführt werden:

- Dosisunterschiede: In einer randomisierten Studie wurde bei Patienten mit intermediate- bis high-risk NMIBC 20mg MMC im adjuvanten Schema als prophylaktische Dosis nach kompletter TUR-B mit 20mg MMC unter C-HT verglichen [473]. Ferner ist zu erwähnen, dass aus derselben Arbeitsgruppe im Rahmen von Markerläsionsstudien 40mg MMC untersucht wurden. Diese Dosis scheint vor dem Hintergrund der bisherigen Empfehlungen zu MMC-Behandlung (40mg) im intermediate- bis high-risk NMIBC zu gering zu sein.
- Unterschiedliche Risikokollektive: Die meisten Studien schließen Patienten mit einem weiten Risikobereich (intermediate bis high-risk NMIBC nach EORTC) ein.
- Kurzer Nachbeobachtungszeitraum: Acht der 15 final ausgewerteten Studien haben ein medianes Follow-up von weniger als 24 Monate.

Aufgrund dieser Limitationen muss das Risiko für einen Bias als intermediär bis hoch eingestuft werden.

6.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit T1 Urothelkarzinom der Harnblase, die für eine adjuvante intravesikale BCG-Behandlung vorgesehen sind, kann alternativ eine sequentielle Behandlung mittels BCG und elektromotiv gestützte Mitomycin-C Applikation erwogen werden.	
Level of Evidence 1+	[477]	
	Konsens	

Referenzen zur Empfehlung

477. Di Stasi SM GA. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:43-51

Hintergrundtext

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde bei 212 Patienten mit T1 Urothelkarzinom (darunter 57 Patienten mit alleinigem Tis) die Wirkung von alleinigem BCG (n=105; Connaught 81mg; Einwirkzeit: 120 Minuten; 6-wöchentliche Induktion gefolgt von 10-monatlichen Erhaltungen mit 81mg bei Respondern) im Vergleich zu einer sequentiellen Applikation von BCG und elektromotiv gestützte MMC-Applikation (n=107; 40mg/100ml über 30 Minuten; elektromotiv gestützte Applikation: 40-60mA/s bis zu einem Maximum von 20mA) untersucht [477]. Die Induktion erfolgte in einem 9-Wochen Schema bestehend aus 3 Zyklen. Ein Zyklus bestand aus 2-wöchentlich vorgenommenen BCG-Instillationen gefolgt von einer elektromotiv gestützten Mitomycin-Gabe. Die Erhaltung wurde bei Respondern nach 3 Monaten mit insgesamt neun monatlich vorgenommen intravesikalen Applikationen mit 2 aufeinanderfolgenden elektromotiv gestützten Mitomycin-C-Applikationen gefolgt von einer BCG-Gabe vorgenommen. Die Randomisierung erfolgte über einen Zentralrechner. Das Follow-up beinhaltete eine Ultraschalluntersuchung, eine Zystoskopie und Urinzytologie in 3-monatlichen Abständen in den ersten 3 Jahren und hiernach alle 6 Monate. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf ihre Tumor- und Patientencharakteristika. Als primärer Studienendpunkt wurde das krankheitsfreie Überleben festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Progress (pT2), das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben. Für alle primären und sekundären Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die sequentielle Behandlung mit BCG und elektromotiv gestützter MMC (krankheits-freies Überleben: 69 [95% CI 55-86] vs 21 [95% CI 15-54] Monate, p=0,0012; Zeit bis zum Progress: 9,3% [95% CI 3,8-14,8] vs. 21,9% [95% CI 17,9-25,9], p=0,0047; Gesamtüberleben 21,5% [95% CI 13,5-29,5] vs 32,4% [95% CI 23,4-41,4]). Das mediane Follow-up betrug 88 Monate.

In den Subgruppenanalysen für ein Rezidiv zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppen pT1G2pTis, pT1G3 ±pTis und pTis mit Ausnahme für die Gruppen pT1G2 ohne pTis. In den Subgruppenanalysen für die Progression, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppen pT1G3pTis, und alleiniges pTis, jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten mit pT1G3 ohne pTis und pT1G2 ±pTis. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt ist die Studie im Hinblick auf möglichen Bias mit einem niedrigen Risiko einzustufen.

6.39	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Die elektromotiv gestützte intravesikale Applikation von Mitomycin C soll mit Ausnahme der Indikation zu 6.38 bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom nur im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+		
	Konsens	

Referenzen zur Empfehlung

477. Di Stasi SM GA. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:43-51

Hintergrundtext

[...] Zwar legen diese Daten nahe, dass die aktuelle Praxis einer adjuvanten Frühinstillation mit Mitomycin-C nach TUR-B einer elektromotiv gestützten Vorbehandlung mit Mitomycin-C vor TUR-B unterlegen ist. Aus diesen Daten geht jedoch nicht hervor, ob die passive Applikation von Mitomycin-C vor Durchführung einer TUR-B ebenfalls einen Einfluss auf die oben erwähnten Studienendpunkte hätte haben könnte. Ein weiterer Kritikpunkt an dieser Studie ist der lange Rekrutierungszeitraum von genau 10 Jahren an drei Zentren, was einen Selektionsbias nicht ausschließt. Daher muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass weitere randomisierte Studien in dieser Hinsicht zur Klärung der prognostischen Relevanz einer elektromotiv gestützten MMC Applikation vor TUR-B bei den oben aufgeführten Patientensubgruppen notwendig sind. Daher können aus dieser einzigen Studie keine eindeutigen Rückschlüsse zum additiven klinischen Nutzen der elektromotiv gestützten Applikation bei einer intra-vesikalen Applikation von Mitomycin-C vor TUR-B gezogen werden.

6.10 Alternativtherapie bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom

6.40	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollen die Patienten ausgiebig über die verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Konsequenzen informiert werden.	
Level of Evidence 2+	[483] , [484] , [485] , [486]	
	Starker Konsens	

6.41	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence 2+	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Zystektomie eine Therapieoption.	
	[483] , [484] , [485] , [486]	
	Starker Konsens	

6.42	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei einem Frührezidiv oder einer Tumorpersistenz mit Hochrisikokonstellation eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach Bacillus Calmette-Guerin Induktionstherapie soll eine Zystektomie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2-	[487]	
	Konsens	

Referenzen zur Empfehlung

483. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol.* 2010;57:300-9

484. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2012;62:118-25

485. Badalato GM, Gaya JM, Hruby G, Patel T, Kates M, Sadeghi N, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference?. *BJU Int.* 2012;110:1471-7

486. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach?. *Eur Urol.* 2008;53:146-52

487. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JW. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63:145-54

Hintergrundtext

Auch ohne den Nachweis einer Muskelinvasivität kann eine radikale Zystektomie bei isoliertem Vorliegen nicht-muskelinvasiver Tumorstadien indiziert sein. Dies wird in der Literatur oftmals als Frühzystektomie bezeichnet [486], [488], [489], [490], [491]. Diese Herangehensweise wird durch die Evidenz gestützt, dass einerseits bei bis zu 50% der pT1 NMIBC im TUR-Präparat ein inkorrektes Staging erfolgt und das zeitig nachfolgende Präparat ein sog. Upstaging zu MIBC zeigt und dass andererseits ein hohes Progressionsrisiko in frühinvasiven Tumorstadien und bei Vorliegen eines CIS besteht [2], [483], [484], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499], [500]. Diese Tumorkonstellationen sind prinzipiell zwar auch einer blasenerhaltenden Therapie mit Kontroll-TURB und einer BCG-Instillationstherapie zugänglich; es besteht jedoch die Evidenz, dass Patienten mit einem Tumorrezidiv nach diesem Vorgehen ein der frühzeitigen Zystektomie unterlegenes Ergebnis zeigen [485], [501], [502], [503], [504], [505], [506], [507].

Bei entsprechender Risikokonstellation für eine Progression, welche üblicherweise als Hochrisiko-NMIBC bezeichnet wird, sollte die Frühzystektomie also erwogen werden [183], [457], [485], [487], [490], [508], [509], [510], [511], [512], [513], [514], [515], [516], [517], [518]. Wenn die Entscheidung zu einer Zystektomie getroffen wird, sollte zwischen Diagnosestellung des Hochrisiko-NMIBC und der Zystektomie ein Zeitraum kleiner drei Monate liegen [490].

Ein Hochrisiko-NMIBC mit einer entsprechenden Indikation zur Erwägung einer Frühzystektomie besteht bei [2], [183], [199], [411], [457], [469], [484], [485], [491], [508], [509], [515], [518], [519]

- multifokalen und/oder > 3 cm messenden pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR-Präparat
- pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR- Präparat mit begleitendem CIS
- dem Befund eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat nach BCG- Induktionstherapie in der Dreimonats-Kontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht.
- dem Rezidiv eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Für die Bewertung der Indikation einer Frühzystektomie für die beiden letztgenannten Punkte gilt, dass der Empfehlungsgrad vor dem folgenden Hintergrund zu sehen ist:

Es bestehen zur genannten Indikation keinerlei prospektive Daten, sodass naturgemäß eine eingeschränkte Evidenzlage besteht. Allerdings wird insbesondere ein Versagen der BCG-Instillationstherapie als prognostisch ungünstig bzgl. einer Progression zu einem muskelinvasiven

Karzinom gewertet [469], [494], [501], [502], [520], [521]. Und es wurde bisher keine sichere alternative Behandlungsmöglichkeit etabliert, die bei dieser prognostisch ungünstigen Konstellation eine hinreichend sichere onkologische Effektivität bietet. Eine Instillationstherapie mit Chemotherapeutika unter Hyperthermie als mögliche Alternative bei BCG-Versagen wurde bisher nur in kleineren unkontrollierten Serien beschrieben [522]. Von daher besteht trotz der für diese Fragestellung mangelnde Evidenz die Empfehlung einer Frühzystektomie bei BCG-Versagen.

Weiterhin sollte eine radikale Zystektomie bei jeglicher ungewöhnlicher Histologie erwogen werden [491]. Die Zystektomie muss aufgrund ihrer Invalidität und Morbidität vor dem Hintergrund des individuellen Patienten betrachtet und diskutiert werden [523], [495], [524], [525]. Während die funktionelle Einschränkung einer Harnblase, wie sie nach längerer BCG-Therapie auftreten kann, eher für die Frühzystektomie spricht, wäre eine Anwendung bei deutlicher comorbiden Patienten zurückhaltender zu sehen [183], [486], [507], [513], [526].

Wegen der weitreichenden Konsequenzen hinsichtlich der zukünftigen Lebensqualität sind Patientinnen und Patienten ihren individuellen Erfordernissen entsprechend ausführlich zu informieren und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Über therapieunterstützende Beratungsangebote – auch mit Erfahrungsberichten Betroffener aus Selbsthilfeorganisationen – soll hingewiesen werden.

Multimodale, primär organerhaltende Therapie als Behandlungsoption

Patienten mit einem Hochrisiko-NMIBC erleiden in bis zu 84% Rezidive oder in bis zu 45% einen Progress ihrer Erkrankung innerhalb von 5 Jahren [2]. Die etablierte konservative Therapie besteht in der Instillation von BCG. Für Patienten mit höchstem Risiko oder nach Versagen der Instillationstherapie wird in der Regel die radikale Zystektomie empfohlen [122]. Für alle Patienten mit Hochrisiko-NMIBC, die weder einer suffizienten Instillationstherapie noch der radikalen Zystektomie zugeführt werden können, kann die multimodale, primär organerhaltende Therapie (TUR gefolgt von Radio-chemotherapie, Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor) als eine Behandlungsalternative erwogen werden. Der Einsatz der multimodalen Therapie stützt sich auf folgende Hypothese. Die multimodale Therapie ist effektiver als eine Instillationstherapie (mit oder ohne weitere technische Hilfsmittel) aber weniger radikal als die Zystektomie. Im Gegensatz zur nachgewiesenen Effektivität der multimodalen Therapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom fehlen bis dato valide prospektive Studien oder große Serien für den Wirksamkeitsnachweis beim Hochrisiko-NMIBC [527], [528], [529], [530], [531], [532], [533], [534]. Die einzige, im Jahr 2007 erschienene, prospektive Studie randomisierte Patienten mit singulären T1 G3 NX M0 NMIBC in einen Beobachtungsarm und einen Behandlungsarm mit einer alleinigen Radiotherapie. Patienten mit multiplen T1 G3 NX M0 NMIBC oder zusätzlich assoziierten Carcinoma in situ erhielten entweder eine Instillationstherapie (Mitomycin C oder BCG) oder eine alleinige Radiotherapie. Im Gesamtkollektiv (204 Patienten) lagen die Rezidivraten zw. 87-88% und die Progressionsraten zwischen 44 und 51%. Die alleinige Radiotherapie führte in dieser Arbeit zu keiner Verbesserung der Behandlungsergebnisse [535]. Allerdings gibt es zahlreiche Kritikpunkte an der Studie und letztendlich sind die Ergebnisse in allen Studienarmen höchst unbefriedigend und daher für die Praxis schwer einzuordnen. Eine alleinige Radiotherapie kann aber auch in älteren Arbeiten im Vergleich mit einer Instillationstherapie keine signifikante Verbesserung der Ergebnisse zeigen [536]. Einige Serien zur kombinierten perkutanen Radiotherapie und interstitiellen Brachytherapie berichten über die mögliche Effektivität dieses hochspezialisierten, nur an wenigen Zentren verfügbaren Vorgehens [537], [538], [539], [540]. Die einzige Serie zur multimodalen Therapie des Hochrisiko-NMIBC mit 141 Patienten konnte Remissionsraten von 88% erreichen. Nach 5 Jahren erlitten 19% der Patienten eine Tumorprogression und 49% ein Lokalrezidiv. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 82%. In über 80% der überlebenden Patienten konnte die Harnblase erhalten werden [541]. Diese Ergebnisse sind mit aktuellen Serien zur Instillationstherapie und mit den Resultaten einer frühen Zystektomie vergleichbar [486], [489], [542], [543], [544], [545], [546], [547].

Zusammenfassend sind der Wert und die Effektivität einer multimodalen Therapie in der Hochrisiko-Situation beim NMIBC aber nicht ausreichend belegt. Allerdings zeigt eine aktuelle Versorgungsstudie aus den USA, die 28.691 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinom einschloss, eine signifikante Abnahme radikal kurativer Therapien (definiert als Zystektomie oder Radio(chemo)therapie) mit steigenden Alter. Während die Patienten bis 70 Jahre noch in 60% der Fälle eine radikale Zystektomie erhielten, war das nur noch in etwa 45% der Patienten im Alter von 71-80 und in et-was mehr als 20% für Patienten zwischen 81 und 90 Jahren der Fall [548]. Man kann annehmen, dass diese Daten auch für das Hochrisiko-NMIBC gelten und daher jede alternative Therapieoption mit kurativen Potential wie z.B. die multimodale Therapie für die Hochrisiko Situation erwogen werden kann.

Gontero P et al., 2026 [2].

European Association of Urology (EAU)

Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)

Zielsetzung/Fragestellung

This overview represents the updated European Association of Urology (EAU) Guidelines for non-muscleinvasive Bladder Cancer (NMIBC), TaT1 and carcinoma in situ (CIS). Unless specified otherwise, the information presented is limited to urothelial carcinoma (UC). The aim is to provide practical recommendations on the clinical management of NMIBC with a focus on clinical presentation. Separate EAU Guidelines are available addressing upper tract urothelial carcinoma (UTUC) [1], muscle-invasive and metastatic bladder cancer (MIBC) [2] and primary urethral carcinoma (PUC)

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:

- Update:
 - Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between 1 May 2024 and 1 May 2025.

LoE

- For chapters 7 and 8 (Disease Management and Follow-up) chapters a system modified from the 2009 CEBM levels of evidence was used

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

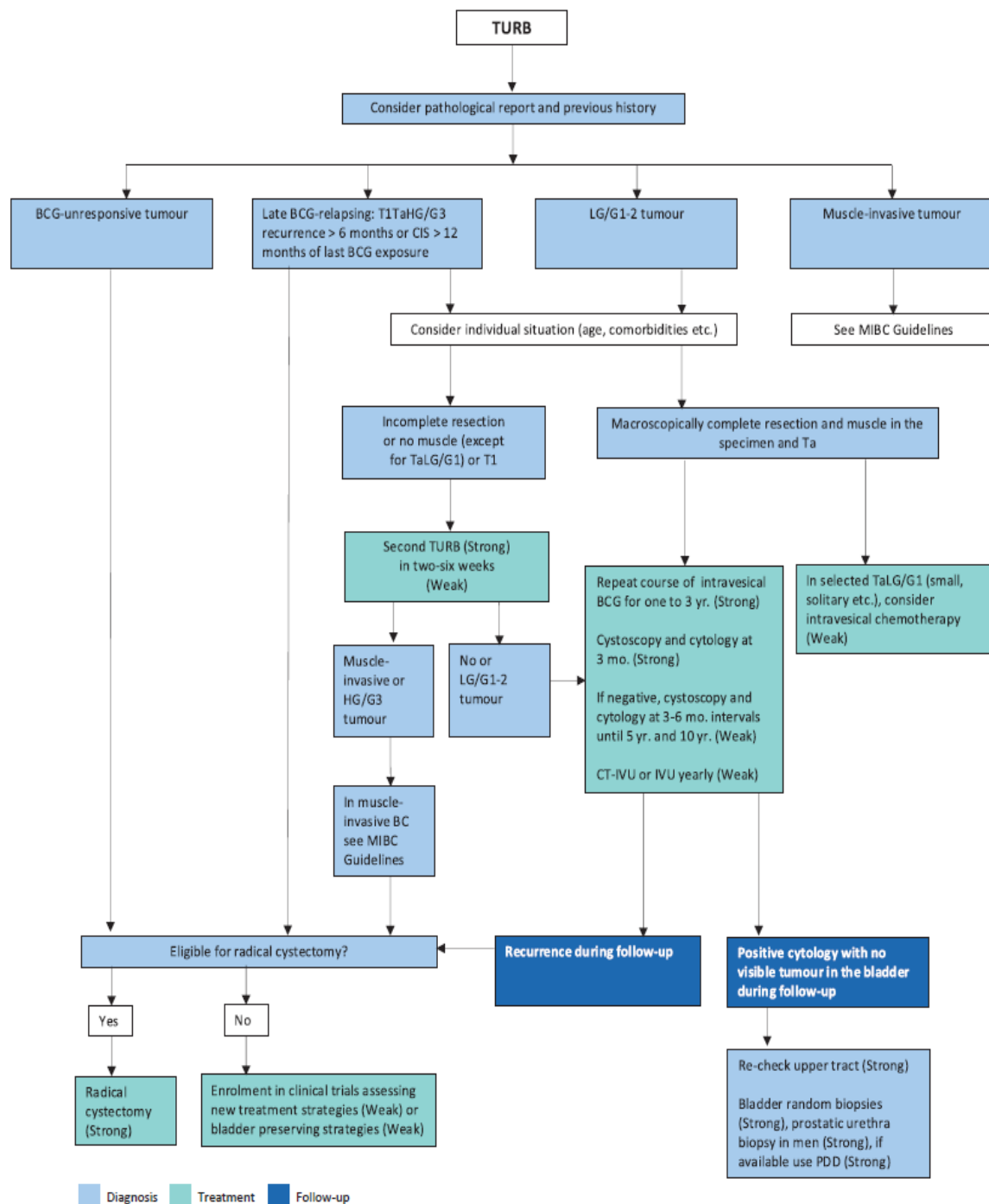
GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference

Empfehlungen

7. DISEASE MANAGEMENT

Treatment strategy in recurrence during or after intravesical BCG



BCG = bacillus Calmette-Guérin; CIS = carcinoma in situ; CT = computed tomography; HG = high-grade; IVU = intravenous urography; LG = low-grade; PDD = photodynamic diagnosis; TURBT = transurethral resection of the bladder tumour

7.10 Recommendations for adjuvant therapy in TaT1 tumours and for therapy of carcinoma in situ

The definition of 'BCG-unresponsive' should be respected because it most precisely defines the patients who are unlikely to respond to further BCG instillations.	Strong
Offer an RC to patients with BCG-unresponsive tumours.	Strong
Offer patients with BCG-unresponsive tumours, who are not candidates for RC due to comorbidities, or who decline RC, preservation strategies (intravesical chemotherapy, chemotherapy and microwave-induced hyperthermia, electromotive administration of chemotherapy, intravesical- or systemic immunotherapy; preferably within clinical trials).	Weak
BCG intravesical immunotherapy	
Absolute contraindications of BCG intravesical instillation are: • during the first two weeks after TURBT; • in patients with visible haematuria; • after traumatic catheterisation; and • in patients with symptomatic urinary tract infection.	Strong

**The side-effect profile of quinolones and fluoroquinolones resulted in the adoption of European Regulation restricting their use [395].*

Table 7.2: Categories of high-grade recurrence during or after BCG

Whenever a MIBC is detected during follow-up.
BCG-refractory tumour
1. If T1 HG/G3 tumour is present at three months [454, 455, 460]. 2. If Ta HG/G3 tumour is present after three months and/or at six months, after either re-induction or first course of maintenance [450]. 3. If CIS (without concomitant papillary tumour) is present at three months and persists at six months after either re-induction or first course of maintenance. If patients with CIS present at three months, an additional BCG course can achieve a complete response in > 50% of cases [76, 446, 450]. 4. If HG tumour appears during BCG maintenance therapy*.
BCG-relapsing tumour
Recurrence of HG/G3 tumour after completion of BCG maintenance, despite an initial response [461].
BCG-unresponsive tumour
BCG-unresponsive tumours include all BCG refractory tumours and those who develop T1/Ta HG recurrence within six months of completion of adequate BCG exposure** or develop CIS within 12 months of completion of adequate BCG exposure [456].
BCG-exposed tumour [458, 459]
1. BCG resistant if Ta HG/G3 or CIS is present at three months evaluation after induction BCG only. 2. Delayed relapse after adequate or inadequate BCG.
BCG intolerance
Severe side effects that prevent further BCG instillation before completing treatment [389].

Table 7.5: Treatment options for the various categories of BCG failure

Category	Treatment options
BCG-unresponsive	1. Radical cystectomy. 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies. 3. Other bladder-preserving strategies in patients ineligible for or refusing RC, including approved new treatment strategies when available.
BCG-relapsing: TaT1 HG recurrence > 6 months or CIS > 12 months of last BCG exposure	1. Radical cystectomy or repeat BCG course according to a patient's individual situation. 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies. 3. Other bladder-preserving strategies.
BCG exposed	1. Repeat BCG course or RC according to a patient's individual situation. 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies.
LG recurrence after BCG for primary intermediate-risk tumour	1. Repeat BCG or intravesical chemotherapy. 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies.

BCG = *Bacillus Calmette-Guérin*; CIS = *carcinoma in situ*; HG = *high-grade*; LG = *low-grade*; RC = *radical cystectomy*.

7.6 Radical cystectomy for NMIBC

There are several reasons to consider immediate RC for selected patients with NMIBC:

- Some patients with NMIBC experience disease progression to muscle-invasive disease (Table 6.2).
- Patients who experience disease progression to muscle-invasive stage might have a worse prognosis than those who present with 'primary' muscle-invasive disease [433, 434].

However, the potential benefit of RC must be weighed against its risks, morbidity, and impact on quality of life (QoL) and discussed with patients in a shared decision-making process. It is reasonable to propose immediate RC in those patients with NMIBC who are at very high risk of disease progression [85, 203, 251, 253, 435-437].

Early RC is recommended in patients with BCG-unresponsive tumours and should be considered in BCG relapsing HG tumours, as discussed in Section 7.8 and Table 7.5. A delay in RC may lead to decreased disease-specific survival [438]. In patients who refused RC or who are not eligible, new therapeutic options in the context of clinical trials should be preferred over BCG rechallenge.

In patients in whom RC is performed before progression to MIBC, the five-year DFS rate exceeds 80% [439-441].

85. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254936>

203. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>

251. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>

253. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>

433. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851271>

434. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*, 2004. 45: 292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036673>

435. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>

436. Scilipoti, P., et al. Outcomes of BCG vs upfront radical cystectomy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2025. 136: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39967051>

437. Tillu, N., et al. Long-term multicentre analysis of robot-assisted radical cystectomy for non-muscleinvasive bladder cancer. *BJU Int*, 2025. 136: 545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39980082>

438. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>

439. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>

440. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381169>
441. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006. 176: 2414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>

7.8.2.b Treatment of BCG unresponsive tumours

7.8.3 Summary of evidence - treatment failure of intravesical therapy

Summary of evidence	LE
Prior intravesical chemotherapy has no impact on the effect of BCG instillation.	1a
Treatments other than RC must be considered oncologically inferior in patients with BCG-unresponsive tumours.	3

7.8.1 Recurrence during or after intravesical chemotherapy

Patients with NMIBC recurrence during or after a chemotherapy regimen can benefit from BCG instillations. Prior intravesical chemotherapy has no impact on the effect of BCG instillations [328].

7.8.2.a Recurrence during or after intravesical BCG therapy

Definitions of BCG failure

To be able to specify the subgroup of patients where additional BCG is unlikely to provide benefit, the category of BCG-unresponsive tumour was defined. Further BCG instillations in these patients are associated with an increased risk of progression [454, 455]. The category of BCG-unresponsive tumours comprises BCG-refractory and early BCG-relapsing tumours (see Table 7.2) [456]. The definition was developed in consultation with the United States Food and Drug Administration (FDA), in particular to promote single-arm trials to provide primary evidence of effectiveness in this setting [457]. Patients who experience recurrence with HG NMIBC after BCG without meeting BCG-unresponsive criteria may benefit from additional BCG therapy. This category of high-risk patients that lies between BCG-naïve and BCG-unresponsive NMIBC is termed BCG-exposed [458, 459], and includes:

1. BCG-resistant: persistent or recurrent Ta HG and/or CIS disease at three months following at least five of six doses of induction BCG. According to the definition of adequate BCG (Table 7.2), these patients have received inadequate BCG.
2. Delayed relapse after inadequate BCG: to indicate Ta/T1 HG or CIS patients found disease free at the three-months evaluation that recur in between six and 24 months without receiving more than an induction course.
3. Delayed relapse after adequate BCG: to indicate patients that are disease free after adequate BCG but subsequently experience a HG recurrence outside of the BCG-unresponsive window (> 6 months for Ta/T1 and > 12 months for CIS), up to 24 months.

Non-HG recurrence after BCG is not considered as BCG failure.

76. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218>
389. Witjes JA, P.J., Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667. [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00110-3/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00110-3/abstract)
454. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
455. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>
456. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34:1935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811532>
457. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). . Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2018.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM529600.pdf>

458. Roumiguie, M., et al. International Bladder Cancer Group Consensus Statement on Clinical Trial Design for Patients with Bacillus Calmette-Guerin-exposed High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2022. 82: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34955291>

459. Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy *Urology*, 2008. 71: 297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107>

460. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>

461. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>

7.8.2.b Treatment of BCG unresponsive tumours

7.8.2.b.1 Introduction

Patients with BCG-unresponsive disease are unlikely to respond to further BCG therapy; RC is therefore the standard and preferred option. Several bladder preservation strategies are currently being investigated, such as cytotoxic intravesical therapies [417, 462-464], device-assisted instillations [465-467], intravesical immunotherapy [468, 469], systemic immunotherapy [470-472] and gene therapy [473-475], as well as various combinations of chemotherapies, intravesical or systemic immunotherapies [418, 419] and novel intravesical delivery systems of cytotoxic agents [471, 476].

A systematic review and meta-analysis including four RCTs and 24 single-arm studies (all currently available prospective studies) assessed bladder-sparing treatments following BCG failure [477]. The significant heterogeneity of both trial designs and patient characteristics included in these studies, the different definitions of BCG failures used, and missing information on prior BCG courses may account for the variability in efficacy for the different compounds assessed across different trials. A higher number of previous BCG courses, BCG refractory/unresponsive or CIS predicted lower response rates. The pooled 12-month response rates were 24% for trials with > 2 prior BCG courses and 36% for those with > 1 BCG courses. Initial response rate did not predict durable responses highlighting the need for longer-term follow-up.

A contemporary systematic review assessing 42 prospective trials on bladder-preserving treatments after BCG showed that patients with papillary-only recurrences appeared more effectively treated (median recurrence free rate of 44% at one year, median progression-free rate of 89% at a median follow-up of 19 months) than CIS containing tumours (median CRR of 17% at one year with a median progression-free rate of 95% at a median follow-up of 12 months), highlighting potential biological differences between these two tumour entities which should be analysed separately when reporting results of clinical trials [478].

Another systematic review, including 57 studies, with 68 unique study arms totalling 2,589 patients, reported estimated three-month overall response rate (ORR) across all studies, CRR in concomitant CIS or CIS only disease, and recurrence-free rate in papillary disease of 52.4%, 52.8%, and 26.4%, respectively [479]. The 12-month ORR, CRR, and recurrence-free rate were estimated to be 78%, 27.8%, and 25.4%, respectively. The progression rate was estimated to be 13% and the mean proportion of patients treated with RC was estimated to be 24.7 (range 0-85.7).

417. Taylor, J., et al. Oncologic Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel Compared with Bacillus Calmette-Guerin in Patients with Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2025. 8: 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39694798>

418. Steinberg, R.L., et al. Intravesical sequential gemcitabine and docetaxel versus bacillus calmetteguerin (BCG) plus interferon in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer following a single induction course of BCG. *Urol Oncol*, 2022. 40: 9 e1.

419. McElree, I.M., et al. Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for bacillus Calmette-Guerin-Naive High-Risk Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Urol*, 2022. 208: 589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35892270>

462. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 456. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682834>

463. Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. *BJU Int*, 2009. 104: 1098. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012>

464. Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: CD009294. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002>

465. Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2009. 182: 1313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278>
466. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*, 2018. 18: 1224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522445>
467. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscleinvasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274699>
468. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2015. 193: 1135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286009>
469. Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *UrolOncol*, 2006. 24: 344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189>
470. Wright, K.M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*, 2020. 34: 44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32645193>
471. Black, P.C., et al. Phase 2 Trial of Atezolizumab in Bacillus Calmette-Guerin-unresponsive High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: SWOG S1605. *Eur Urol*, 2023. 84: 536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37596191>
472. Hahn, N.M., et al. A Phase 1 Trial of Durvalumab in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) or External Beam Radiation Therapy in Patients with BCG-unresponsive Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: The Hoosier Cancer Research Network GU16-243 ADAPT-BLADDER Study. *Eur Urol*, 2023. 83: 486. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36717286>
473. Shore, N.D., et al. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3410. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834453>
474. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*, 2018. 36: 440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755959>
475. Hassler, M.R., et al. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30762670>
476. Daneshmand, S., et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive High-Risk Non- Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol*, 2025: JCO2501651. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40737582>
477. Kamat, A.M., et al. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder-sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 318. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201133>
478. Li, R., et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2020. 78:387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32143924>
479. D'Andrea, D., et al. Unmet Need in Non-muscle-invasive Bladder Cancer Failing Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Systematic Review and Cost-effectiveness Analyses from the International Bladder Cancer Group. *Eur Urol Oncol*, 2025. 8: 216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39550339>

7.8.2.b.2 Intravesical therapies

7.8.2.b.2.a Chemotherapy and chemotherapy combinations

Valrubicin, an anthracycline topoisomerase inhibitor that interferes with deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis and metabolism by inhibiting the activity of DNA topoisomerase II, leading to cell cycle arrest in the G2 phase, was approved by the FDA in 1998, but its use has been limited due to the availability of more effective options [475, 476]. Other single-agent chemotherapies, including gemcitabine [480] and docetaxel [481], have been assessed in a small series of BCG-recurrent NMIBC patients usually not fulfilling the definition of BCG-unresponsive, with inconsistent results.

As outlined in Section 7.4.4.c, sequential intravesical administration of gemcitabine and docetaxel is an emerging treatment option in patients failing BCG. In a retrospective series of 102 patients with BCG unresponsive NMIBC, with or without CIS, 6-, 12-, and 24-month HG RFS was 78%, 65% and 49%, respectively. Fifty-seven percent of patients experienced mild/moderate adverse effects, the most common being represented by urinary frequency/urgency (41%) and dysuria (21%) and leading to treatment delay in only 7% of cases [482]. Another retrospective series compared gemcitabine and docetaxel (n = 95) with further BCG (n =204) at the time of BCG-unresponsive disease, favouring the combination in terms of PFS (HR: 2.6; 95% CI 1.1-5.0; p = 0.03) and CSS (HR: 3.7; 95% CI: 1.1-12.3; p = 0.03)

[417]. Notably, published data on this combination are currently predominantly retrospective, with only one small prospective series reported in Table 7.4 [483].

417. Taylor, J., et al. Oncologic Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel Compared with Bacillus Calmette-Guerin in Patients with Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2025. 8: 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39694798>
475. Hassler, M.R., et al. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30762670>
476. Daneshmand, S., et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol*, 2025: JCO2501651. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40737582>
480. Gunelli, R., et al. Activity of endovesical gemcitabine in BCG-refractory bladder cancer patients: a translational study. *Br J Cancer*, 2007. 97: 1499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17987035>
481. Shantharam, G., et al. Intravesical docetaxel for high-risk non-muscle invasive bladder cancer after Bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Urol*, 2021. 15: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34084119>
482. Yim, K., et al. Sequential intravesical gemcitabine/docetaxel provides a durable remission in recurrent high-risk NMIBC following BCG therapy. *Urol Oncol*, 2023. 41: 458 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37690933>
483. Pijpers, O.M., et al. Intravesical gemcitabine and docetaxel in patients with recurrent high-grade nonmuscle invasive bladder cancer-A prospective cohort study. *Urol Oncol*, 2025. 43: 520 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40328561>

7.8.2.b.2.b Device-assisted chemotherapy

In a phase III RCT including predominantly high-risk NMIBC patients failing at least a previous induction course of BCG, MMC combined with microwave-induced hyperthermia (RITE) provided 35% overall DFS at two years as compared to 41% in the control arm (treated with either BCG, MMC or MMC and EDMA at the discretion of the investigator). In the pre-planned sub-analysis, MMC with microwave-induced thermotherapy showed lower response rates in CIS recurrences but higher DFS in non-CIS papillary tumours (53% vs. 24%) [467]. A prospective phase II single-arm study evaluating the efficacy and safety of the EMDA-MMC treatment in 26 consecutive patients with BCG-refractory HG NMIBC at three years follow-up, demonstrated DFSs of 75%, 71.4%, 50% and 25%, for Ta G3, T1 G3, CIS, Ta/T1 G3 + CIS, respectively [466].

466. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*, 2018. 18: 1224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522445>
467. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscleinvasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274699>

7.8.2.b.2.c Gene therapy

Nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3) consists of rAd-IFN α , a non-replicating recombinant adenovirus vector-based gene therapy that delivers a copy of the human interferon alfa-2b gene to urothelial cells, and Syn3, a polyamide surfactant that enhances the viral transduction of the urothelium, leading to production of IFN- α 2b protein. It is FDA approved for treating patients with high-risk BCG-unresponsive NMIBC with CIS with or without papillary tumours following a phase III multicentre RCT that showed a complete response in 53.4% of patients, which was maintained in 45% at one year in those who initially responded [484]. Five-year follow-up data from this trial found an estimated HG RFS at 57 months of 13% in the CIS cohort, and 33% in the Ta/T1 cohort. Of note, 25% of patients in the CIS cohort and 49% of patients in the Ta/T1 cohort had ongoing response at either end of follow-up or at last available follow-up. Cystectomy-free survival at month 60 was 49% (43% in the CIS cohort and 59% in the Ta/T1 cohort) [485]. Nadofaragene firadenovec was safe and well tolerated, with limited to transient bladder-related events, Grade 3 study drug-related adverse events not exceeding 4% and no Grade 4 or 5 toxicity [485]. Cretostimogene grenadenorepvec is an intravesically-administered, replication-competent oncolytic adenovirus (CG 0070) with a dual mechanism of action of direct tumour cell lysis and immune cell activation. In an interim analysis of 45 patients with Ta/T1, with or without CIS, the six-month CRR was 47% (32%-62%) with predominantly mild bladder toxicity [474].

474. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*, 2018. 36: 440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755959>

484. Boorjian, S.A., et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive nonmuscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33253641>
485. Narayan, V.M., et al. Efficacy of Intravesical Nadofaragene Firadenovec for Patients With Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: 5-Year Follow-Up From a Phase 3 Trial. *J Urol*, 2024. 212: 74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38704840>

7.8.2.b.2.d Immunotherapy

The QUILT 3.032 trial has evaluated the potential of the IL-15 superagonist nagompendekin alfa-inbakicept (NAI), administered intravesically in combination with BCG, in BCG-unresponsive HG NMIBC, demonstrating 3-, 6- and 12-month CRR of 55%, 56% and 45%, respectively, in patients with CIS (n = 82), with a median duration of 26.6 months. Among patients with Ta/T1 disease (n = 72), the 12-month estimated DFS rate was 55.4%, with median DFS of 19.3 months. Most treatment-emergent adverse events for patients receiving BCG plus NAI were Grade 1 to 2 (86%); three Grade 3 immune-related treatment-emergent adverse events occurred [486, 487].

486. Chamie, K., et al. IL-15 Superagonist NAI in BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evid*, 2023. 2: EVIDo2200167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38320011>
487. Chamie, K., et al. Quality of Life in the Phase 2/3 Trial of N-803 Plus Bacillus Calmette-Guerin in Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Pract*, 2024. 11: 367. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38226931>

7.8.2.b.3.b Target therapies

The THOR2 trial compared oral erdafitinib, a selective pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor, to investigator's choice of intravesical chemotherapy in patients with Ta/T1 HG recurrent, BCG-treated, and select FGFR alterations (found in 31% of this patient population) refusing or unfit for radical cystectomy. Median RFS was not reached for erdafitinib (95% CI: 16.9 months - not estimable) and was 11.6 months (95% CI: 6.4 - 20.1 months) for chemotherapy, with an estimated HR of 0.28. Oral erdafitinib exhibited 18% Grade 3 or more adverse events, the most common being stomatitis [490].

490. Catto, J.W.F., et al. Erdafitinib in BCG-treated high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Ann Oncol*, 2024. 35: 98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37871701>

7.8.2.b.4 Combination intravesical and systemic therapies

The single-arm phase II study, CORE-001, assessed the combination of intravesical cistostimogene grenadenorepvec and intravenous pembrolizumab [491]. Of the participants, 83% with BCG unresponsive CIS containing NMIBC achieved a complete response at three months, and 57% achieved a complete response at 12 months post treatment. The safety profile was consistent with the known profile of each agent as monotherapy, and no toxic events were enhanced with combination treatment [491]. In cohort 1 of the open-label, phase II SunRISe1 study, 53 patients with CIS-containing BCG-unresponsive NMIBC received TAR-200 in combination with cetrelimab (a PD-1 monoclonal antibody) with no additional efficacy (67.9% CRR) compared to TAR-200 alone [476].

476. Daneshmand, S., et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol*, 2025: JCO2501651. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40737582>
491. Li, R., et al. Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscleinvasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial. *Nat Med*, 2024. 30: 2216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38844794>

7.8.2.b.5 Radical cystectomy

While an initial bladder sparing approach does not seem to compromise survival in selected BCGunresponsive patients [492], treatments other than RC are currently considered oncologically inferior in patients with BCG-unresponsive disease [454, 455, 460].

454. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
455. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>

7.8.2.b.3 Systemic therapies

7.8.2.b.3.a New immunotherapies

Promising data on BCG-unresponsive cohorts of patients with CIS alone or concomitant to papillary tumours have been reported following checkpoint inhibitor immunotherapies. The efficacy and safety of systemic pembrolizumab monotherapy was assessed in the KEYNOTE-057 phase II prospective, multicentre trial. In cohort A (patients with CIS with or without Ta/T1 papillary disease), pembrolizumab monotherapy achieved a 41% CRR at three months, and 46% of responders maintained a response lasting at least 12 months, resulting in FDA approval of the study drug for this patient population [488]. In cohort B (patients with Ta/T1 papillary disease without CIS), the 12-month DFS was 43.5% [489]. In the SWOG S1605 phase II trial, atezolizumab only achieved a 27% CRR at six months in a cohort of 74 patients with CIS, with a median duration of response of 17 months not reaching the prespecified efficacy threshold. Among 55 patients with papillary disease only (Ta/T1), the 18-months actuarial event-free survival rate was 49% [471].

471. Black, P.C., et al. Phase 2 Trial of Atezolizumab in Bacillus Calmette-Guerin-unresponsive High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: SWOG S1605. *Eur Urol*, 2023. 84: 536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37596191>

488. Balar, A.V., et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051177>

489. Necchi, A., et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024. 25: 720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38740030>

7.8.2.c Treatment of BCG-exposed tumours and BCG relapses

Various studies suggest that repeat-BCG therapy is appropriate for non-HG and even for some HG recurrent tumours: namely those relapsing beyond one year after BCG exposure (cases that do not meet the criteria of BCG-unresponsive disease) [459, 493]. BCG-exposed patients and late BCG relapses (beyond 24 months) are likely to benefit from further BCG [458, 459].

458. Roumiguie, M., et al. International Bladder Cancer Group Consensus Statement on Clinical Trial Design for Patients with Bacillus Calmette-Guerin-exposed High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2022. 82: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34955291>

459. Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*, 2008. 71: 297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107>

493. Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*, 2011. 186: 817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050>

7.8.2.d Low-grade recurrences after BCG

Treatment decisions in LG recurrences after BCG (which are not considered as any category of BCG failure) should be individualised according to tumour characteristics. Little is known about the optimal treatment in patients with high-risk tumours who could not complete BCG instillations because of intolerance. Importantly, LG recurrence after BCG in an intermediate-risk NMIBC setting should be distinguished from LG events occurring in patients originally classified as high-risk or very high-risk, as the latter generally warrant a more intensive therapeutic and follow-up approach. Several tumour-related factors have been identified that may guide treatment selection for LG recurrence after BCG, including multiple tumours, early recurrence (< 1 year), frequent recurrence (> 1/year), and tumour size ≥ 3 cm.

Clark P et al., 2026 [1].

American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO)

Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline (2026)

(Published 2016; Amended 2020, 2024, 2026)

Zielsetzung/Fragestellung

This Guideline provides a risk-stratified clinical framework for the management of NMIBC.

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:

- Ovid MEDLINE (January 1990 – October 2014), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through September 2014), Cochrane Database of Systematic Reviews (through September 2014), Health Technology Assessment (through 3rd Quarter, 2014), National Health Sciences Economic Evaluation Database (through 3rd Quarter, 2014), and Database of Abstracts of Reviews of Effects (through 3rd Quarter, 2014) to capture both published and grey literature.
- Updated searched in 2015, 2019, and May 2023, Dec 2025 (modified search added keywords for newly added therapeutic agents in accordance with the updated PICO).

LoE/GoR

During the 2025 update, all retained studies underwent quality assessment. Low-quality studies were not excluded from the systematic review but were retained, with relevant methodological strengths and weaknesses discussed where relevant

- LoE: RCTs: Cochrane Risk of Bias 2 tool; Observational studies: ROBINS-I tool
- GOE: GRADE

TABLE 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	• Moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	• Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	• Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

The AUA categorizes body of evidence strength as

- Grade A (well-conducted and highly-generalizable RCTs or exceptionally strong observational studies with consistent findings)
- Grade B (RCTs with some weaknesses of procedure or generalizability or moderately strong observational studies with consistent findings),

- Grade C (RCTs with serious deficiencies of procedure or generalizability or extremely small sample sizes or observational studies that are inconsistent, have small sample sizes, or have other problems that potentially confound interpretation of data)

The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength, level of certainty, magnitude of benefit or risk/burdens, and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens

AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Kommentar zur Leitlinie

- Aktualisierung der Empfehlungen und/oder Hintergrundtext zu „BCG Relapse and Salvage Regimens“

Empfehlungen

Relevance of the International BCG Shortage to the AUA Guidelines

The global shortages in TICE® BCG that occurred in 2014 and 2019 led the AUA to recommend several management strategies to maintain high quality care for patients with NMIBC. These recommendations may supersede the Guideline statements below. In particular, the BCG shortage impacts Guideline statements 19, 22, and 23.

BCG Relapse and Salvage Regimens

25. In high-risk patients with persistent or recurrent Ta or CIS disease after a single course of induction intravesical BCG, clinicians should offer a second course of BCG.

- Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C

Approximately 50% of patients who have persistent or recurrent NMIBC following a single induction course of BCG respond to a second induction course of BCG.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Patients, particularly those with Ta or CIS after a single induction course of BCG, should be offered retreatment with BCG, provided that the patient tolerated the initial induction course of BCG. Retreatment may consist of a second six-week induction course or, particularly for patients with CIS, three weekly treatments which would effectively represent the first of the patient's maintenance therapy.^{249, 250}

While the use of interferon alpha-2b (IFN- α 2B) in combination with BCG has been reported in patients previously treated with BCG,²⁵¹⁻²⁵⁴ this regimen has not been directly compared with a second course of BCG alone, and therefore, the incremental additive value of BCG with IFN- α 2B over BCG alone in this setting remains unknown. In addition, when compared to BCG induction and maintenance in a BCG-naïve population, the group that received combination BCG and IFN- α 2B had no improvement in tumor recurrence rates and had more side effects.²⁵⁵ The Panel believes that this combination should not be used as a primary initial therapy. In addition, one phase 2 randomized trial demonstrated that intravesical gemcitabine was associated with a superior two-year recurrence-free survival compared to BCG (19% versus 3%; $p < 0.008$) among patients with high-risk non-muscle invasive recurrence after a single course of BCG albeit with no significant difference in progression.²⁵⁶ However, the small sample size of the study ($n=80$), the high rate of disease recurrence noted in the BCG group, and lack of robust subsequent validation raises questions about the study's generalizability.

26. In patients fit for surgery with high-grade T1 disease after a single course of induction intravesical BCG, clinicians should offer radical cystectomy.

- Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade B

The Panel recognizes the adverse prognostic significance of high-grade T1 disease in patients treated with induction BCG.²⁵⁷ Data have demonstrated adverse CSS among patients with NMIBC recurrence after BCG who undergo delayed versus early cystectomy.²⁵⁸ Patients initially with NMIBC who progress to muscle invasion have been found to have a worse prognosis than patients initially presenting with muscle-invasive disease.²⁵⁹⁻²⁶¹ Further, in a retrospective comparative analysis, patients with T1 recurrence after BCG treated with radical cystectomy were noted to have a decreased 5-year cumulative incidence of death from disease (31%) compared to patients with T1 recurrence after BCG treated with repeat resection and BCG (48%).²⁶² In addition, there is evidence from the pragmatic CISTO trial that there is clear benefit in numerous quality of life domains for performing a radical cystectomy rather than bladder-sparing therapy.²⁶³ Thus, the Panel recommends that patients with high-grade T1 disease after a single course of induction BCG who are fit for surgery be offered radical cystectomy. The timing of tumor recurrence following BCG may be incorporated into the decision process for treatment as well as the time between BCG treatment and tumor detection and has been identified as an additional prognostic feature.^{86, 254, 264} A small prospective phase 2 trial, NRG Oncology/RTOG 0926, suggested a potential role for trimodal therapy combining radiotherapy with systemic radiosensitizing therapy for the treatment of high-grade T1 disease after BCG-unresponsiveness.²⁶⁵ While these results are promising, additional prospective studies are required before this approach can be recommended routinely.

27. Clinicians should not prescribe additional BCG to a patient who is intolerant to BCG or has documented recurrence on TURBT with high-grade non-muscle-invasive disease and/or CIS within six months of two induction courses of BCG or induction BCG plus maintenance.

- Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C

Clinicians should avoid prescribing additional BCG instillations to patients who are not likely to benefit from further BCG therapy. Various definitions have been put forth to more specifically classify patients in which disease continues or recurs quickly after BCG.^{249, 264, 266, 267} Historical evidence has demonstrated the lack of clinical benefit of additional BCG in patients who have continued disease after two prior BCG induction courses,^{247, 251} while a short time interval between completion of BCG treatment and subsequent tumor detection has been identified as an adverse prognostic feature.^{86, 254, 264} Recently, separate consensus panels have put forth similar defining characteristics of patients not likely to benefit from additional BCG.²⁶⁸⁻²⁷⁰

The FDA currently defines BCG-unresponsive disease as at least one of the following: persistent or recurrent CIS with or without recurrent Ta/T1 disease within one year of completing adequate BCG, recurrent high-grade Ta or T1 disease within six months of completing adequate BCG, or high-grade T1 disease at the first evaluation after completing induction BCG.^{270, 271} Adequate BCG in this context is defined as at least five of six doses of an induction round and at least two of three doses of at least one maintenance round of BCG therapy. The intention of such a definition as put forth in this statement is for patients to avoid receiving treatments from which they are unlikely to benefit, as well as to aid in future clinical trial design by establishing appropriate eligibility criteria for studies of novel therapies for those with a persistent or recurrent tumor despite BCG treatment.

28. In high-risk patients with persistent or recurrent disease within 12 months following treatment with two induction cycles of BCG or BCG maintenance, clinicians should offer radical cystectomy.

- **Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C**

All Guidelines and substantial literature recommend radical cystectomy for patients who are fit for surgery with high-risk urothelial cancer that persists or recurs despite adequate intravesical BCG therapy. Patients with early, high-risk recurrences after BCG therapy are at significant risk of progression, and salvage intravesical therapies have poor success rates. These patients should be offered radical cystectomy. In addition, a recent study demonstrated that patients with a low glomerular filtration rate (GFR), subtype histology, and tumor size >3 cm may have particularly poor outcomes if they do not respond to BCG and should be prioritized for consideration of cystectomy.¹⁰⁰

Limited studies support that select patients will respond to second induction regimens, particularly with BCG, and repeat intravesical therapy seems most appropriate in patients with late recurrences (>1 year) after previous complete response to intravesical therapy.^{236, 247, 248} Recurrent, high-grade T1 tumors in patients after adjuvant induction BCG carry a poor prognosis.²⁵⁷ When radical cystectomy is performed for pathologic NMIBC, 5-year CSS is >80%.²⁷²⁻²⁷⁵ However, there is substantial risk of progression to muscle-invasion in these patients with reported adverse consequences of further intravesical therapy and delayed cystectomy.²⁵⁸ Similarly, patients with T1 recurrence after BCG treated with radical cystectomy had improved five-year CSS compared to patients with T1 recurrence after BCG managed with second-look TUR and further intravesical therapy.²⁶² Interestingly, radical cystectomy patients who progress to muscle-invasive disease after initial management of NMIBC have decreased CSS compared to patients with de novo muscle-invasive disease.²⁵⁹⁻²⁶¹ Only minimal data examines chemoradiation in management of high-risk NMIBC,²⁷⁶ but current trials are underway evaluating the role of radiation therapy in patients with recurrent, high-grade T1 disease after intravesical BCG. Finally, as discussed previously, the prospective CISTO trial demonstrated that selected patient-reported and health-related quality-of-life outcomes may be improved after cystectomy for recurrent high-grade NMIBC compared with bladder-sparing intravesical therapy.²⁶³

29. In patients with persistent or recurrent high-grade NMIBC within 12 months of completion of adequate BCG therapy (adequate defined as two induction courses or one induction course plus two treatments of a maintenance cycle) who are unwilling or unfit for cystectomy, clinicians should recommend an alternative intravesical immunotherapy or alternative intravesical chemotherapy, systemic immunotherapy, or clinical trial enrollment.

- **Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C**

The optimal management for patients with persistent or recurrent high-grade NMIBC after adequate BCG (e.g., 2 induction 6-week courses or an induction 6-week course and maintenance 3-week course) who are unwilling to undergo or unfit for cystectomy remains to be established. However, this is a rapidly growing space with a number of new agents approved and many more in ongoing trials.

Continued investigation through clinical trials of novel therapeutic approaches for such patients remain paramount, and clinicians should seek trials in which to enroll patients.

The Panel recognizes that clinical trials may not be available in all such cases, and certain patients may not meet trial eligibility criteria. When clinical trial enrollment is not available for such patients, several options for intravesical immunotherapy/chemotherapy and systemic immunotherapy exist and may be offered.²⁶⁴ To date, no head to head trials of the various agents exist and due to trial design, direct comparisons of efficacy cannot be made. Therefore, at this time, the Panel cannot advocate for one agent over another nor recommend any particular sequencing of agents.

Possible therapies include intravesical valrubicin, administered weekly for six weeks. This regimen is an FDA-approved intravesical treatment for BCG-refractory CIS in patients who are unfit or unwilling to undergo cystectomy. The complete response rate after valrubicin treatment is 18%, and 10% of patients have been found to be disease-free at 1 year following therapy.²⁷⁷ [...]Phase 3 data reported a 53.4% complete response rate at 3 months after the first dose and 45.5% of the complete responders continued to have a complete response at 12 months.²⁷⁹ In a further follow-up at 5 years, 5.8% of patients with CIS and 15% of patients with high-grade Ta/T1 disease remained free of high-grade recurrence.²⁸⁰

Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel has become an alternative for patients with BCG-unresponsive high-grade NMIBC. A retrospective multi-center study published by Taylor et al. in 2025 examined 299 patients with BCG-unresponsive tumors after adequate BCG.²⁸¹ Patients received either gemcitabine/docetaxel or additional BCG. The study demonstrated improved CSS, progression-free survival, and freedom from cystectomy for patients who received gemcitabine/docetaxel versus BCG alone. Another study examined 12 centers across Europe of patients with BCG-unresponsive bladder cancer and found a 1-year disease-free survival of 79% and progression-free survival of 95%. Although adverse events were common (45%), only 8.7% were Grades 3-4 adverse events.²⁸² It should be noted that this is not a currently FDA-approved treatment.

As of January 2020, intravenous pembrolizumab became FDA approved for the treatment of patients with BCG-unresponsive, high-risk NMIBC with CIS with or without papillary tumors who are ineligible for or have elected not to undergo cystectomy. The approval is based on findings from the multicenter, open-label, single-arm, multicohort, phase 2 KEYNOTE-057 trial. The study enrolled 148 patients with high-risk NMIBC, 96 of whom had BCG-unresponsive, high-risk NMIBC with CIS. Of those 96 patients, the initial response rate was 41% with 46% of those responders remaining disease-free at 12 months.^{283, 284} It is important to note that Grades 3-4 adverse events occurred in 13%.²⁸⁴

In 2024, the FDA approved nogapendekin alfa inbakicept-pmIn also known as N-803 based on results from the QUILT trial. N-803 is a mutant interleukin (IL)-15-based immunotherapy fusion protein complex that stimulates natural killer cells and CD8 cells. In cohort A, patients must have had CIS present +/- papillary disease. In the initial trial, the complete response rate was 71% at any time.²⁸⁵ Importantly, N-803 is administered in combination with BCG rather than a single agent. Further updates of this trial examining high-grade papillary disease without CIS have demonstrated a disease-free survival of 58.2% in patients at 12 months and 38.2% at 36 months.^{285, 286}

The latest agent to receive FDA approval for high-grade NMIBC with CIS +/- papillary disease is TAR-200 also known as gemcitabine intravesical drug releasing system (Gem-iDRS). This agent is most notable for its novel delivery system. It is a drug-eluting device that is placed into the bladder and releases gemcitabine. In the SunRISe-1 study, patients with BCG-unresponsive disease demonstrated a 78.8% complete response rate at 3 months and a durability of 45.9% complete response rate at 1 year.²⁸⁷ Additional studies looking at TAR-200 in combination with cetrelimab in patients with papillary disease without CIS and in combination with other agents are ongoing.

It is notable that most of these agents have been examined in single-arm trials and have variable criteria such as mandatory biopsy in some but not others, allowance of re-induction in some but not others, and different cohorts that allow papillary disease in some but not others. Therefore, at this time, the Panel cannot recommend one agent over another. There is also a lack of data regarding sequencing, and this remains an area for future research.

31. In high-risk patients who are fit for surgery with persistent high-grade T1 disease on repeat resection, or T1 tumors with associated CIS, LVI, or subtype histologies, clinicians should offer initial radical cystectomy.

- Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C

Although randomized trials comparing initial radical cystectomy versus intravesical therapy for high-grade T1 bladder cancer are lacking, numerous studies demonstrate poor oncologic outcomes with intravesical

therapy in patients with the aforementioned “highest-risk” features. The potential benefits of timely, upfront radical cystectomy need to be weighed against the risks associated with cystectomy, such as complications, morbidity, and decreased quality of life for any given patient. Several factors support early radical cystectomy in patients with highest risk NMIBC, including significant understaging of high-grade T1 tumors and increased risk of progression to muscle-invasive disease despite appropriate intravesical therapy. Up to 50% of T1 tumors are upstaged to T2 or greater at the time of radical cystectomy.^{89, 291-294} Factors associated with high risk of progression to muscle-invasion are high-grade T1 tumors with large tumor size, multifocality, associated CIS, LVI or prostatic urethral involvement, extent and depth of lamina propria invasion, as well as presence of subtype histologies, diffuse disease or tumor location in a site not amenable to complete resection.^{34, 37, 38, 104, 295-297} It is not clear if intravesical therapy alters the risk of progression in these highest-risk patients with NMIBC, and excellent oncologic outcomes are reported with immediate radical cystectomy.^{298, 299} In addition to the potential oncologic benefit, a recent prospective study (CISTO trial) examined patient-reported outcomes comparing those who underwent cystectomy versus next-line intravesical therapy for patients with recurrent high-grade NMIBC and found that quality of life was in many cases superior in patients who underwent cystectomy.²⁶³ Thus, despite the recognized morbidity of radical cystectomy, the Panel supports considering timely, initial radical cystectomy in this patient population.

However, radical cystectomy with urinary diversion has considerable morbidity, including gastrointestinal, genitourinary, and infectious and wound-related complications totaling over 60% within 90 days of surgery, even in high-volume centers of excellence regardless of open versus robotic approaches.^{300, 301} Mortality after radical cystectomy is typically <5%,³⁰⁰ but may increase substantially in the elderly with 90-day mortality rates >10% in patients >75 years of age and almost 20% in octogenarians.³⁰² Thus, the risks of radical cystectomy and urinary diversion must be weighed and balanced carefully against the risks of disease progression and potential loss of the opportunity for cure in high-risk patients.

Referenzen:

34. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR et al: Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in t1g3 bladder cancer patients treated with bacillus calmette-guérin. *Eur Urol* 2012; 62: 118
37. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage ta t1 bladder cancer using eortc risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven eortc trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466
86. Shirakawa H, Kikuchi E, Tanaka N et al: Prognostic significance of bacillus calmette-guérin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2012; 110: E216
89. Huguet J, Crego M, Sabaté S et al: Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical bcg therapy: Pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005; 48: 53
100. Iida K, Miyake M, Murakami K et al: Bacillus calmette-guérin-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer outcomes in patients without radical cystectomy. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 2104
104. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP et al: The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 881
236. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al: Maintenance bacillus calmette-guerin immunotherapy for recurrent ta, t1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000; 163: 1124
245. Bui TT and Schellhammer PF: Additional bacillus calmette-guérin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology* 1997; 49: 687
246. Brake M, Loertzer H, Horsch R and Keller H: Long-term results of intravesical bacillus calmette-guérin therapy for stage t1 superficial bladder cancer. *Urology* 2000; 55: 673
247. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP et al: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus calmetteguerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220
248. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ et al: Bacillus calmette-guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: Results of a european organization for the research and treatment of cancer--genito-urinary group phase iii trial (30906). *J Urol* 2005; 173: 405
249. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al: Eau guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639
250. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al: High-grade ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90
251. Joudi FN, Smith BJ and O'Donnell MA: Final results from a national multicenter phase ii trial of combination bacillus calmette-guérin plus interferon alpha-2b for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 344

252. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA et al: Bacillus calmette-guérin plus interferon-alpha2b intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol* 2003; 21: 354
253. O'Donnell MA, Krohn J and DeWolf WC: Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus calmette-guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus calmette-guerin alone previously failed. *J Urol* 2001; 166: 1300
254. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL and O'Donnell MA: Impact of previous bacille calmette-guérin failure pattern on subsequent response to bacille calmette-guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008; 71: 297
255. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM et al: Bacillus calmette-guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; 184: 1915
256. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R et al: Gemcitabine versus bacille calmette-guérin after initial bacille calmetteguérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010; 116: 1893
257. Solsona E, Iborra I, Dumont R et al: The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 164: 685
264. Yates DR, Brausi MA, Catto JW et al: Treatment options available for bacillus calmette-guérin failure in non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62: 1088
265. Dahl DM, Rodgers JP, Shipley WU et al: Bladder-preserving trimodality treatment for high-grade t1 bladder cancer: Results from phase ii protocol nrg oncology/rtog 0926. *J Clin Oncol* 2024; 42: 4095
266. Burger M, Oosterlinck W, Konety B et al: Icd-eau international consultation on bladder cancer 2012: Non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 36
267. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A et al: Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: Recommendations from the international bladder cancer group. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1935
268. Jarow JP, Lerner SP, Kluetz PG et al: Clinical trial design for the development of new therapies for nonmuscleinvasive bladder cancer: Report of a food and drug administration and american urological association public workshop. *Urology* 2014; 83: 262
269. Lerner SP, Dinney C, Kamat A et al: Clarification of bladder cancer disease states following treatment of patients with intravesical bcg. *Bladder Cancer* 2015; 1: 29
270. United States. Department of H, Human Services ib, United States F et al: Bcg-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer : Developing drugs and biologics for treatment. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2018
271. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL and O'Donnell MA: Bacillus calmette-guérin (bcg) treatment failures with nonmuscle invasive bladder cancer: A data-driven definition for bcg unresponsive disease. *Bladder Cancer* 2016; 2: 215
272. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486
273. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al: Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690
274. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS et al: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006; 176: 2414
275. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE et al: Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006; 68: 538
276. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG et al: Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk t1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2318
277. Dinney CP, Greenberg RE and Steinberg GD: Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus calmette-guérin. *Urol Oncol* 2013; 31: 1635
278. Lee A: Nadofaragene firadenovec: First approval. *Drugs* 2023; 83: 353
279. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR et al: Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for bcgunresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: A single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 107
280. Narayan VM, Boorjian SA, Alemozaffar M et al: Efficacy of intravesical nadofaragene firadenovec for patients with bacillus calmette-guerin-unresponsive nonmuscle-invasive bladder cancer: 5-year follow-up from a phase 3 trial. *Journal of Urology* 2024; 212: 74
281. Taylor J, Kamat AM, Annapureddy D et al: Oncologic outcomes of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel compared with bacillus calmette-guerin in patients with bacillus calmette-guerin-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer. *European Urology Oncology* 2025; 8: 469
282. Scilipoti P, Longoni M, de Angelis M et al: Gemcitabine and docetaxel for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Eurogemdoce group results. *BJU Int* 2025; 135: 969

283. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS et al: Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscleinvasive bladder cancer unresponsive to bcg (keynote-057): An open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 919
284. Necchi A, Roumiguie M, Kamat AM et al: Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to bcg (keynote-057): A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2024; 25: 720
285. Chamie K, Chang SS, Kramolowsky E et al: IL-15 superagonist nai in bcg-unresponsive non-muscleinvasive bladder cancer. *NEJM Evid* 2023; 2: EVIDoa2200167
286. Chang SS, Chamie K, Kramolowsky E et al: Prolonged progression-free survival, disease-free survival and cystectomy avoidance with il-15 receptor lymphocyte-stimulating agent nai plus bcg in bcg-unresponsive papillaryonly nmibc. *Journal of Urology* 2025: 101097JU00000000000004782
291. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS et al: Characteristics and outcomes of patients with clinical t1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: Results from an international cohort. *Eur Urol* 2010; 57: 300
292. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML et al: Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: Factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int* 2012; 110: 804
293. Chalasani V, Kassouf W, Chin JL et al: Radical cystectomy for the treatment of t1 bladder cancer: The canadian bladder cancer network experience. *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 83
294. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al: Discrepancy between clinical and pathologic stage: Impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 51: 137
295. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB and Tolley DA: Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the british medical research council subgroup on superficial bladder cancer (urological cancer working party). *J Urol* 1989; 142: 284
296. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C et al: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31a: 1840
297. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A et al: Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: A meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015; 33: 643
298. Bianco FJ, Jr., Justa D, Grignon DJ et al: Management of clinical t1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004; 22: 290
299. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666
300. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55: 164
301. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al: Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015; 67: 1042
302. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA et al: Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2011; 186: 829

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2026) am 16.09.2026

#	Suchschritt
1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
3	(bladder OR urotheli* OR transitional):ti,ab,kw
4	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present
7	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2024 to present
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 16.09.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	urinary bladder neoplasms[mh]
2	carcinoma, transitional cell[mh]
3	bladder[ti] OR urotheli*[ti] OR transitional[ti]
4	(#3) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR cancer*[ti])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
7	((#6) AND ("2021/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction notice"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews
8	"urinary bladder neoplasms/therapy"[mh] OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
9	urologic*[ti] OR urinary[ti] OR genitourinary[ti] OR urogenital[ti]
10	bladder[tiab] OR urotheli*[tiab] OR transitional[tiab]

#	Suchschritt
11	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
12	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] OR medication*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR polychemotherap*[tiab] OR chemoradio*[tiab] OR radiochemo*[tiab] OR chemoradiation[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR irradiation[tiab] OR reirradiation[tiab] OR brachytherap*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR chemoimmuno*[tiab] OR immunochemo*[tiab] OR radioimmunotherap*[tiab] OR immunoradiotherap*[tiab] OR immunoradiation[tiab] OR radiosurg*[tiab] OR Antineoplastic Agents[pa] OR Antineoplastic Agents[mh]
13	#4 AND #12
14	#9 AND #10 AND #11 AND #12
15	(#10 AND #11 AND #12) NOT medline[sb]
16	#8 OR #13 OR #14 OR #15
17	(#16) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	((#17) AND ("2021/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
19	(#18) NOT (#7)

#	Suchschritt
20	(#19) AND ("2024/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#19) NOT (#20)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.09.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI) (derzeit nicht durchsuchbar)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Clark PE, Holzbeierlein J, Chang SS, Djaladat H, Kim SK, Kirkby E, et al.** 2026 updates to the diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. J Urol 2026;101097JU00000000000005280. <https://dx.doi.org/10.1097/JU.00000000000005280>.
 2. **Gontero P, Mariappan P, Pradere B, Rai BP, Liedberg F, Comperat E, et al.** EAU guidelines on nonmuscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS) - a summary of the 2026 guidelines update. Eur Urol 2026. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2026.04.009>.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 17.09.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/S3_LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.1.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Vers. 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 17.09.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO