



**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: 2023-B-045-z Nivolumab**

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

### Nivolumab

[in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die Liste bezieht sich nur auf die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.

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

- Nicht angezeigt.

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

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

- Avelumab: Beschluss vom 19. August 2021

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:	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> OPDIVO ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms</li> <li>• [...]</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 Generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms</li> <li>• [...]</li> </ul> Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 Generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnblasenkarzinomen <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln</li> </ul> </li> <li>• [...]</li> </ul>
Gemcitabin L01BC05 Generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Avelumab L01XC31 Bavencio	Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.
---------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2022-B-158 Nivolumab**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. August 2022

## **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.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	37
Referenzen.....	40

## Abkürzungsverzeichnis

AMUC	Advanced or metastatic urothelial carcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CIS	Cisplatin
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabine plus cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MVAC	Methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
(UT)UC	(Upper tract) urothelial carcinoma
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
PD-L1	Programmed death ligand 1
PCG	Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine
EAU	European Association of Urology

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Urothelkarzinom* 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.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 24.06.2021 durchgeführt, die folgende am 12.07.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1235 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. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

#### Chen HL et al., 2021 [1].

Immune checkpoints inhibitors and chemotherapy as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized phase III clinical trials.

#### Fragestellung

to assess different immune checkpoints inhibitors (ICIs) regimens in the efficacy and safety for frontline treatments in mUC patients.

#### Methodik

##### Population:

- patients with mUC

##### Intervention/Komparator:

- NMA: different ICIs

##### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression of free survival (PFS), objective response rate (ORR), and grade 3–5 adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/PubMed, Embase, Cochrane library (CENTRAL and CDSR), and Clinical-Trials.gov up to 15 October 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 published studies retrieved from three completed RCTs

##### Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the included studies.

Trial Name	Year	NCT Number	Phase	ICI-Based Treatment	ICI Category	Design	Stage	Median Age	Males (%)	Site of Metastatic Disease (%)	Treatment Arm (Patient Number)
IMvigor130	2020	NCT02807636	3	atezolizumab	PD-L1 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	67–69	75–77	Lymph node only (17.89%) Visceral metastases (79.96%)	1. atezolizumab (360) 2. atezolizumab + platinum-based CTX (451) 3. platinum-based CTX (400)
DANUBE	2020	NCT02516241	3	durvalumab tremelimumab	PD-L1 inhibitors CTLA4 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	67–68	72–80	Lymph node only (20.45%) Visceral metastases (79.36%)	1. durvalumab (346) 2. durvalumab + tremelimumab (342) 3. platinum-based CTX (344)
KEYNOTE-361	2020	NCT02853305	3	pembrolizumab	PD-1 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	68–69	74.3–77.5	Lymph node only (23.66%) Visceral metastases (74.26%)	1. pembrolizumab (307) 2. pembrolizumab + platinum-based CTX (351) 3. platinum-based CTX (352)

## Qualität der Studien:

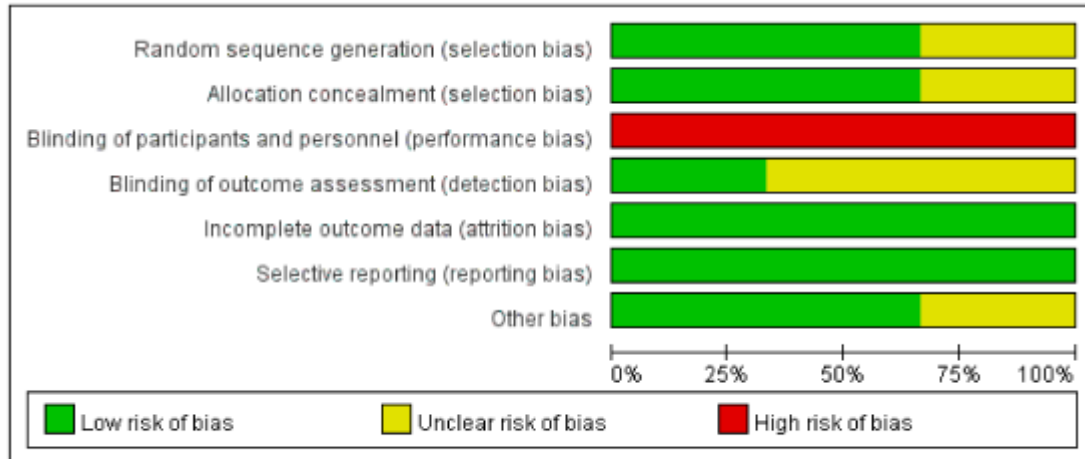


Figure A1. Quality assessment by the risk of bias (ROB) tool.

## Studienergebnisse:

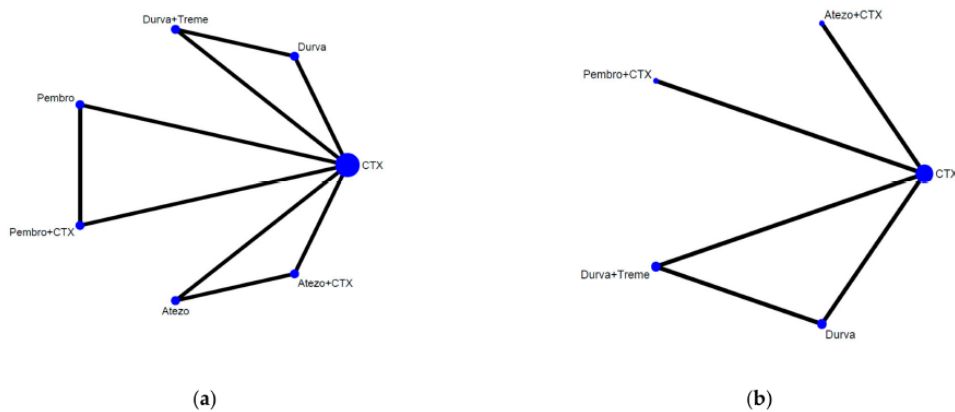


Figure 2. Network constructions for comparison in overall survival (OS), progression of free survival (PFS), objective response rate (ORR), and grade 3–5 adverse events (AEs). (a) Network constructions for comparison in OS (hazard ratio (HR)), ORR, grade 3–5 AEs. (b) Network constructions for comparison in PFS (HR).

- The survival benefit of a single ICI was non-inferiority to chemotherapy (CTX). Although no superior effects were indicated, combination therapy (either ICIs plus CTX or ICIs plus ICIs) presented better OS compared with CTX alone.
- In terms of PFS, combination therapy produced a noticeable benefit over CTX.
- Regarding the SUCRA ranking, atezolizumab plus CTX was associated with the best ranking for OS and pembrolizumab plus CTX was the best in PFS.
- In terms of safety, a single ICI had better safety profile than CTX and combination therapy had a similar risk of grade 3–5 adverse events with CTX.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

From this NMA focusing on the first-line treatment of mUC patients, combination therapy (either ICIs plus CTX or ICIs plus ICIs) had a higher priority in terms of OS upon the ranking analysis. Concerning monotherapy, ICIs are not inferior to CTX in terms of OS. The benefit of combination therapy is presented regardless of gender and age upon the subgroup analysis. In view of the adverse effect, ICIs are very tolerable, and combination therapy did not lead to a higher incidence of grade 3–5 AEs when compared with CTX.

## Mori K et al., 2021 [6].

First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis.

### Fragestellung

to assess the role of ICIs alone or in combination as first-line treatment in chemotherapy-eligible patients with mUC.

### Methodik

#### Population:

- chemotherapy-eligible patients with mUC

#### Intervention/Komparator:

- first-line systemic therapy

#### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rates (ORRs), complete response rates (CRRs), durations of response (DORs) and adverse events (AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science and Scopus were searched to identify reports published up to November 2020

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three studies

#### Charakteristika der Population:

Table 1  
Study demographics.

Study	IMvigor130			DANUBE			KEYNOTE361		
	2019			2020			2020		
Compound	Atezo	Atezo	Chemo	Durva	Durva	Chemo	Pembro	Pembro	Chemo
	Chemo			Treme			Chemo		
Number	451	362	400	342	346	344	351	307	352
Age	69 (62–75)	67 (62–74)	67 (61–73)	68 (60–73)	67 (60–73)	68 (60–73)	69 (41–91)	68 (29–89)	69 (36–90)
Male	75%	77%	75%	75%	72%	80%	78%	74%	74%
ECOG PS 2	13%	9%	10%	0%	0%	0%	7%	8%	6%
Primary tumour (lower tract)	71%	75%	75%	78%	82%	75%	82%	79%	77%
Disease status (metastatic)	89%	88%	92%	96%	97%	94%	NR	NR	NR
Lymph node only	18%	19%	17%	21%	18%	22%	23%	21%	27%
Visceral meta	57%	56%	60%	78%	82%	77%	74%	78%	72%
High PD-L1	24%	24%	23%	60%	60%	60%	45%	52%	45%
Antibodies	SP142			SP263			22c3		
Platform	Ventana			Ventana			Dako		
Cell type	IC			IC/TC			TC		
Cut-off	≥ 5%			≥ 25%			CPS ≥ 10		
Cisplatin eligible	42%	47%	44%	57%	57%	56%	NR	NR	NR
Chemotherapy (Cisplatin)	30%	37%	34%	NR	NR	NR	46%	45%	46%
Subsequent therapy	26%	40%	41%	45%	47%	54%	35%	41%	61%
Subsequent ICI therapy	5%	2%	20%	3%	5%	32%	7%	5%	48%
Follow up	11.8 months			41.2 months			NR		

Abbreviation: Atezo (Atezolizumab), Chemo (Chemotherapy), CPS (Combines positive score), Durva (Durvalumab), IC (Immune cell), ICI (Immune checkpoint inhibitor), NR (Not reported), PD-L1 (Programmed death ligand 1), Pembro (Pembrolizumab), PS (Performance status), TC (Tumour cell), Treme (Tremelimumab).

### Qualität der Studien:

<i>Author, year</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>
<i>Galsky 2019 (IMvigor310)</i>	+	+	+	-	-	+	+
<i>Alva 2020 (KEYNOTE361)</i>	+	-	-	?	?	?	?
<i>Powles 2020 (DANUBE)</i>	+	-	-	-	+	+	+

### Studienergebnisse:

- ICI combination therapy was associated with significantly better OS and PFS, higher CRR and longer DOR than chemotherapy alone (hazard ratio [HR]: 0.85, 95% confidence interval [CI]: 0.76-0.94, P Z 0.002; HR: 0.80, 95% CI: 0.71-0.90, P Z 0.0002; odds ratio [OR]: 1.48, 95% CI: 1.12-1.96, P Z 0.006; and mean difference: 1.39, 95% CI: 0.31-2.46, P Z 0.01, respectively).
- ICI-chemotherapy combination therapy was also associated with significantly better OS and PFS, higher ORR and CRR and longer DOR than chemotherapy alone. Although OS and PFS benefits of ICI combination therapy were larger in patients with high expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1), PD-L1 low expression patients also had a benefit; HR for OS (high PD-L1: HR 0.79 versus low PD-L1: HR 0.89) and PFS (high PD-L1: HR 0.74 versus low PD-L1: HR 0.82).
- ICI monotherapy was not associated with better oncological outcomes but was associated with better safety outcomes than chemotherapy alone.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our analysis indicates that first-line ICI combination therapies confer a superior oncological benefit compared with standard chemotherapy in chemotherapy-eligible mUC patients. This superiority over chemotherapy remained intact even in our analyses focused on ICI-chemotherapy combination studies alone. In contrast, ICI monotherapy does not seem as an attractive alternative to chemotherapy alone in these patients when it comes to efficacy. However, ICI monotherapy offers a better safety profile than chemotherapy alone. Moreover, PD-L1 status alone is not a sufficiently robust, reliable and reproducible biomarker to guide treatment decision-making in chemotherapy eligible mUC. These findings may be valuable in determining personalized treatment strategies for chemotherapy-eligible mUC patients. However, the conclusions drawn from this study should be interpreted with caution, given that there is the heterogeneity of the population of interest, risk of bias and the nature of the RCTs evaluated whose data remain immature or unpublished.

### *Kommentare zum Review*

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Li H et al., 2022 [5]
  - Chierigo F et al., 2022 [2]

---

### **Qu HC et al., 2019 [9].**

Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis.

## Fragestellung

“We aimed to comprehensively compare all possible regimens with GC or MVAC in randomized controlled trials (RCTs) by network meta-analysis.”

## Methodik

### Population:

- Advanced or metastatic urothelial carcinoma (AMUC)

### Intervention/ Komparator:

- Methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin (MVAC) or gemcitabine plus cisplatin (GC) with other strategies

### Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate (ORR)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library up to 10 April 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias & GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

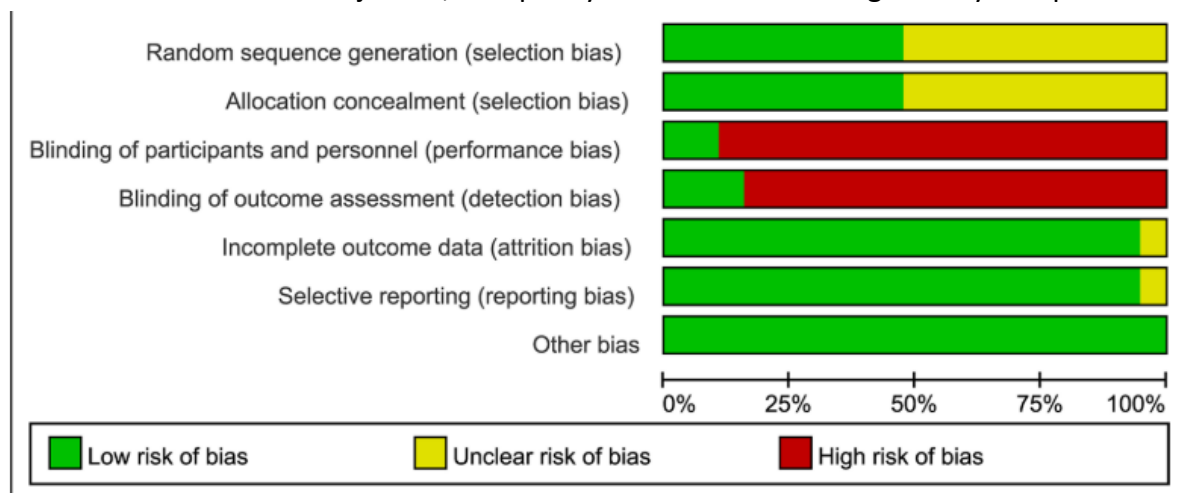
- A total of 19 trials that assessed 3,363 AMUC patients

### Charakteristika der Population:

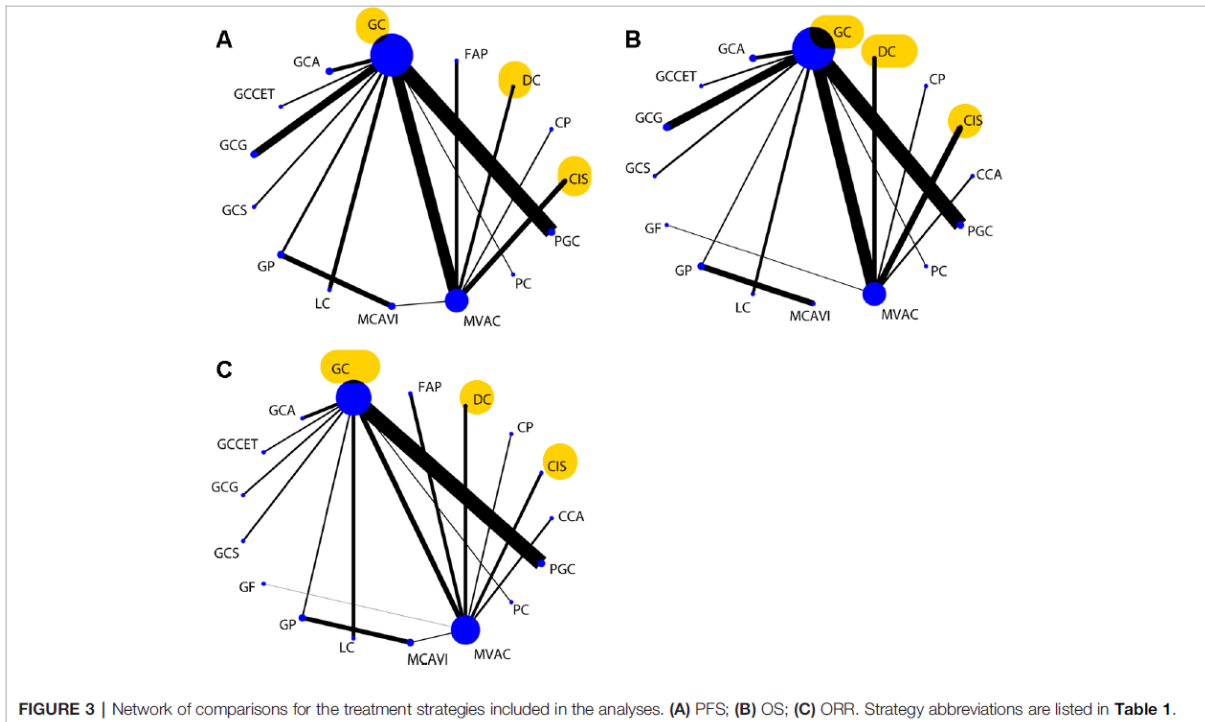
- The median age was 60–70 years old.
- Three articles included only advanced bladder cancer patients

### Qualität der Studien:

- All included studies were of RCT design, but in some studies, the generation of random sequences and random masking were not clearly described. Three studies were blinded (Bellmunt et al., 2012; Krege et al., 2014; Bellmunt et al., 2017). Because the main evaluation results are objective, the quality of the research was generally acceptable.



Studienergebnisse:



- The inconsistency analysis showed that no global ( $p = 0.8229$ ) or local inconsistencies (inconsistency factor: 0.19; 95% CI: 0.00, 1.84) were detected.
- PFS:

Supplementary table 2. The PFS results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
FAP			-0.11 (-0.48,0.26)	Moderate*	-0.11 (-0.48,0.26)	Moderate*
DC			<b>-0.42 (-0.80,-0.05)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.42 (-0.80,-0.05)</b>	<b>Moderate*</b>
CP			-0.13 (-0.64,0.38)	Low*‡	-0.13 (-0.64,0.38)	Low*‡
CIS			<b>-0.66 (-0.98,-0.34)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.66 (-0.98,-0.34)</b>	<b>Moderate*</b>
GCCET	-0.07 (-0.53,0.39)	Low*‡	NA	NA	-0.07 (-0.53,0.39)	Low*‡
DC vs.						
CP			0.29 (-0.29,0.88)	Low*‡	0.29 (-0.29,0.88)	Low*‡
CIS			-0.24 (-0.66,0.19)	Low*‡	-0.24 (-0.66,0.19)	Low*‡
GCCET			0.36 (-0.24,0.95)	Low*‡	0.36 (-0.24,0.95)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference ( $p < 0.05$ ).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- OS:

Supplementary table 3. The OS results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
GC A	0.13 (-0.20,0.45)	High	NA	NA	0.13 (-0.20,0.45)	high
GF			0.15 (-0.66,0.96)	Low*‡	0.15 (-0.66,0.96)	Low*‡
DC			-0.35 (-0.71,0.02)	Moderate*	-0.35 (-0.71,0.02)	Moderate*
CP			-0.09 (-0.60,0.42)	Low*‡	-0.09 (-0.60,0.42)	Low*‡
CIS			<b>-0.44 (-0.76,-0.12)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.44 (-0.76,-0.12)</b>	<b>Moderate*</b>
DC vs.						
CP			0.26 (-0.31,0.82)	Low*‡	0.26 (-0.31,0.82)	Low*‡
CIS			-0.09 (-0.50,0.31)	Low*‡	-0.09 (-0.50,0.31)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference (p<0.05).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- ORR:

Supplementary table 4. The ORR results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	logOR(95%CI)	Quality	logOR(95%CI)	Quality	logOR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
GF			<b>4.96 (2.42,7.51)</b>	Low*‡	<b>4.96 (2.42,7.51)</b>	Low*‡
FAP			<b>0.87 (0.09,1.65)</b>	Low*‡	<b>0.87 (0.09,1.65)</b>	Low*‡
DC			<b>0.86 (0.09,1.64)</b>	Low*‡	<b>0.86 (0.09,1.64)</b>	Low*‡
CP			0.33 (-0.72,1.39)	Low*‡	0.33 (-0.72,1.39)	Low*‡
CIS			<b>1.68 (0.86,2.50)</b>	Low*‡	<b>1.68 (0.86,2.50)</b>	Low*‡
DC vs.						
CP			-0.53 (-1.65,0.58)	Low*‡	-0.53 (-1.65,0.58)	Low*‡
CIS			0.82 (-0.08,1.71)	Low*‡	0.82 (-0.08,1.71)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference (p<0.05).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- AE:

- The cluster results of safety outcomes and SAE (grade  $\geq 3$ ) included analyses of neutropenia, anemia, thrombocytopenia, infection, mucositis, and nausea/vomiting, which are frequently reported. The cluster analysis showed that regimens such as cisplatin, MCAVI, CP, LC, and DC had fewer SAEs but were also less effective.
- The cytotoxic drugs that have a weak effect on cancer cells may also have a weaker effect on normal cells.
- GC-related treatment strategies, such as GC, GCCET, GCS, GCA, and gemcitabine, cisplatin, and gefitinib (GCG), had similar SAE clusters

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In our analysis, PGC was superior to MVAC and GC in only the ORR results and superior to GC in the OS and PFS results but was not significantly different from MVAC. More individualized therapies with targeted drugs need to be studied.

#### *Anmerkungen zur Publikation*

- Zugelassene Wirkstoff(kombinationen) sind gelb markiert: Gemcitabin + Cisplatin (GC), Doxorubicin + Cisplatin (DC), Cisplatin (CIS).
- Keine Eingrenzung auf Erst-/Zweitlinie.
- Relevanz von ORR und PFS im Anwendungsgebiet unklar.



### 3.3 Leitlinien

---

**Rouprêt M et al., 2022 [10].**

*European Association of Urology (EAU)*

EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma.

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren (vor Veröffentlichung im Jahr 2016) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert<sup>1</sup>.

##### Recherche/Suchzeitraum des Updates:

- The search was restricted to articles published between May 29th 2020 and June 8th 2021. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.

##### LoE/GoR

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

#### **Recommendations 7.2.Metastatic disease**

##### 7.2.3.1 First-line setting

##### 7.2.3.1.1 Patients fit enough to tolerate cisplatin-based combination chemotherapy

---

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

Data from the bladder cancer literature and from small, single-centre UTUC studies suggest that platinum-based combination chemotherapy, especially cisplatin, is efficacious as first-line treatment of metastatic UTUC. Cisplatin-containing combination chemotherapy is standard in advanced or metastatic patients fit enough to tolerate cisplatin [2]. A number of cisplatin-containing chemotherapy regimens are acceptable although gemcitabine and cisplatin is the most widely used. A retrospective analysis of three RCTs showed that primary tumour location in the lower- or upper urinary tract had no impact on progression-free survival (PFS) or OS in patients with locally advanced or metastatic UC treated with platinum-based combination chemotherapy [270]. The efficacy of immunotherapy using programmed death-1 (PD1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors has been evaluated in the first-line setting for the treatment of cisplatin-fit patients with metastatic UC, including those with UTUC [271]. The combination of platinum-based chemotherapy with immune checkpoint inhibitors have not resulted in positive significant survival advantages and are not currently recommended [272].

**7.2.3.1.2 Patients fit for carboplatin (but unfit for cisplatin-based combination chemotherapy)** Carboplatin-based chemotherapy is recommended in patients unfit for cisplatin [2]. Carboplatin with gemcitabine is the preferred regimen [273].

#### **7.2.3.1.3 Maintenance therapy after first-line platinum-based treatment**

Platinum-based chemotherapy followed by maintenance avelumab is preferred to upfront immune checkpoint inhibitors in both PD-L1 biomarker positive and negative patients. Data from a phase III RCT showed that the use of avelumab maintenance therapy after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin (started within 10 weeks of completion of first-line platinum-based chemotherapy) significantly prolonged OS as compared to best supportive care alone in those patients with advanced or metastatic UC who did not progress during, or responded to, first-line chemotherapy (HR 0.69; 95% CI 0.56–0.86) [274, 275]. An increase in median OS from 14 to 21 months was observed with avelumab. Although no subgroup analysis based on tumour location was available in this study, almost 30% of the included patients had UTUC. Similarly, in a phase II study comprising 108 patients with metastatic UC achieving at least stable disease on first-line platinum-based chemotherapy, maintenance pembrolizumab improved PFS compared to placebo (5.4 vs. 3.0 months) [276].

#### **7.2.3.1.4 Immunotherapy in cisplatin-unfit patients**

Pembrolizumab or atezolizumab are alternative choices for patients who are PD-L1 positive and not eligible for cisplatin-based chemotherapy, although RCTs failed to show significant superiority compared with chemotherapy [272, 277]. Final data from randomised trials with durvalumab are similar with no OS benefit [278]. Biomarkers (SP142 for atezolizumab; 22C3 for pembrolizumab) should be used to match the drug, as recommended by the European Medicines Agency (EMA) [279, 280].

In a single-arm phase II trial (n = 370) of cisplatin-ineligible UC, pembrolizumab monotherapy was associated with an objective response rate of 26% in 69 metastatic UTUC patients [281]. In the overall cohort, a PD-L1 expression of 10% was associated with a greater response rate to pembrolizumab. Treatment-related toxicity was in line with previous studies. In a single-arm phase II trial (n = 119) of cisplatin-ineligible UC, atezolizumab monotherapy was associated with an objective response rate of 39% in 33 (28%) metastatic UTUC patients [282]. Median OS in the overall cohort was 15.9 months and treatment-related toxicity was in line with previous studies. Data from a phase III RCT including 1,213 patients with metastatic cisplatin-eligible and cisplatin-ineligible UC, of which 312 (26%) were diagnosed with UTUC, showed that the combination of atezolizumab with platinum-based chemotherapy prolonged both PFS and OS [277]. No subgroup analysis based on tumour location was performed in this study.



Recommendations	Strength rating
Offer radical nephroureterectomy as a palliative treatment to symptomatic patients with resectable locally advanced tumours.	Weak
<b>First-line treatment for cisplatin-eligible patients</b>	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC or HD-MVAC.	Strong
Do not offer carboplatin or non-platinum combination chemotherapy.	Strong
Use maintenance avelumab in patients who did not have disease progression after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus cisplatin.	Strong
<b>First-line treatment in patients unfit for cisplatin</b>	
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab depending on PD-L1 status.	Weak
Offer carboplatin combination chemotherapy if PD-L1 is negative.	Strong
Use maintenance avelumab in patients who did not have disease progression after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus carboplatin.	Strong

GC = gemcitabine plus cisplatin; FGFR = fibroblast growth factor receptors; HD-MVAC = high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PD-L1 = programmed death ligand 1; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine.

#### Referenzen

2. Witjes, J.A., *et al.*, EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
270. Moschini, M., *et al.* Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*, 2018. 199: 1149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158104/>
271. Gust, K.M., *et al.* Update on systemic treatment of upper tract urothelial carcinoma: a narrative review of the literature. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 4051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804847/>
272. Powles, T., *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/>
273. De Santis, M., *et al.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/>
274. Powles, T., *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>
275. Powles, T., *et al.* Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*, 2020. 38: LBA1. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18\\_suppl.LBA1](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1)
276. Galsky, M.D., *et al.* Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/>
277. Galsky, M.D., *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/>
278. Powles, T., *et al.* Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/>
279. European Medicines Agency. Tecentriq - atezolizumab. 2017 [access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
280. European Medicines Agency. Keytruda - pembrolizumab. 2015 [access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
281. Vuky, J., *et al.* Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552471/>

282. Balar, A.V., *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>

---

## **Witjes JA et al., 2022 [11].**

*European Association of Urology (EAU)*

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren (nach Veröffentlichung im Jahr 2018 durch Patientinnen und Patienten) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert<sup>2</sup>.

#### Recherche/Suchzeitraum des 2019 Updates:

- Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 14th, 2020 and June 11th, 2021.

#### LoE/ GoR

- [...] classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.
- The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

---

<sup>2</sup> European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf>.

## Recommendations

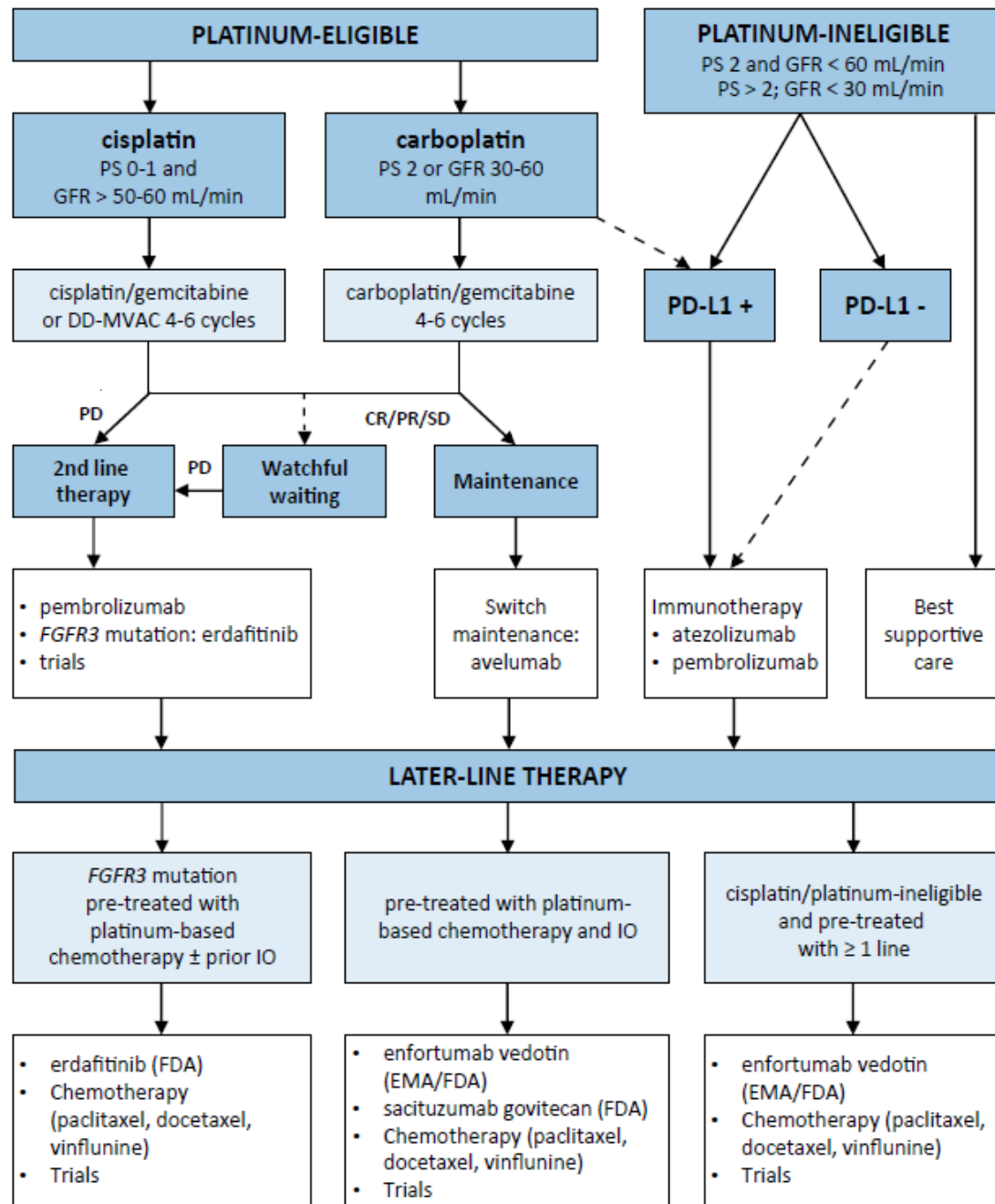
### 7.7 Metastatic disease

#### 7.7.2 First-line systemic therapy for metastatic disease

Recommendations	Strength rating
<b>First-line treatment for platinum-fit patients</b>	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC or HD-MVAC.	Strong
In patients unfit for cisplatin but fit for carboplatin, use the combination of carboplatin and gemcitabine.	Strong
In patients achieving stable disease, or better, after first-line platinum-based chemotherapy, use maintenance treatment with PD-L1 inhibitor avelumab.	Strong
<b>First-line treatment in patients unfit for platinum-based chemotherapy</b>	
Consider checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab in case of high PD-1 expression (for definitions see text).	Weak

*GC = gemcitabine plus cisplatin; FGFR = fibroblast growth factor receptor; HD-MVAC = high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin.*

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer\*



\*Treatment within clinical trials is highly encouraged.

BSC = best supportive care; CR = complete response; DD-MVAC = dose dense methotrexate vinblastine doxorubicin cisplatin; EMA = European Medicines Agency; EV = enfortumab vedotin; FDA = US Food and Drug Administration; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate; IO = immunotherapy; PR = partial response; PS = performance status; SD = stable disease.

### Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [3,4].

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

Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie  
Langversion 2.0, März 2020.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: gültig bis 30.09.2021.

#### Recherche/Suchzeitraum zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

- Fragestellung 1: Welche Immuntherapien gibt es in der Erst- und Folgelinie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasierten Blasenkarzinom?
  - Systematische, jedoch selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline via PubMed (Suchdatum 30.12.2017)
- Fragestellung 2: Wie hoch ist die Ansprechrate einer (platin-basierten) Chemotherapie nach Immuncheckpoint-Therapie?
  - Systematische, jedoch selektive Literaturrecherchen in der Datenbank Medline via PubMed (Suchdatum 01.01.2018 – 03.05.2018)

#### LoE

- Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias,

Grad	Beschreibung
	"Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GoR

- Schema der Empfehlungsgraduierung

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

- Konsensusstärke

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

## Empfehlungen

### 9.6. Erstlinientherapie bei Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

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

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Primärrecherche: [963, 964]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund zu 9.12

Erste Hinweise für einen positiven Effekt von Cisplatin auf das tumorspezifische und Gesamtüberleben beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase ergaben sich 1989 im Rahmen einer Fallserie mit dem MVAC-Schema. 36 % der Patienten erreichten eine komplette Remission, wobei hierzu bei einem Drittel der Patienten zusätzlich die Resektion von Residuen notwendig war. Das mediane Überleben der Patienten mit kompletter Resektion betrug 38 Monate [963]. Derartig gute Überlebensdaten waren mit keiner



anderen Therapie bisher erreicht worden. Zwar ließen sich in nachfolgenden Studien mit dem MVAC-Schema derartig lange Überlebensraten nicht reproduzieren, die Anwendung von Cisplatin brachte aber auch in weiteren Therapieschemata einen Vorteil.

Die Bedeutung von Cisplatin bestätigte sich in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie von Mead et al., in der MV (Methotrexat/Vinblastin) versus CMV (Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin) verglichen wurden. [...] Auch das mediane progressionsfreie Überleben (3 vs 5,5 Monate) bzw. Gesamtüberleben (4,5 vs 7 Monate) war im CMV-Arm höher. Die Toxizität erhöhte sich allerdings durch Cisplatin. 5 Patienten (4 %) verstarben an der Therapie (2x kardial bedingt, 1x bei Nephrotoxizität und 1x aufgrund einer Sepsis). Weitere 16 Patienten (15 %) wiesen unter CMV Grad III-IV Toxizitäten (Neutropenie, Thrombopenie, neutropenes Fieber) auf, wohingegen unter MV keine Grad III/IV Toxizitäten auftraten und keine Patienten therapiebedingt verstarben. [...] [964].

963. Sternberg, C.N., et al., Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*, 1989. 64(12): p. 2448-58.

964. Mead, G.M., et al., A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer*, 1998. 78(8): p. 1067-75.

9.13.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence <b>1+</b>	Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD-MVAC. Die Toxizität von HD-MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC, aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.	
	Primärrecherche: [4, 931, 965]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund zu 9.13

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie verglichen von der Maase et al. die Gabe von MVAC (n=203) versus GC (n=200). [...] Das Überleben nach 6, 12 und 18 Monaten betrug für MVAC 81, 63 und 38 %, für GC 82, 58 und 37 %. [...] Das Toxizitätsprofil war mit GC aber signifikant günstiger: [...] Der Anteil an Grad III/IV Toxizitäten war mit 27 % unter GC zwar höher als mit 18 % unter MVAC. Neutropenes Fieber, Sepsis und Mukositis waren unter MVAC mit 14, 12 und 22 % aber signifikant höher als unter GC mit 2, 1 und 1 %. An der Therapie verstarben 3 vs 1 % der Patienten (n.s.). [...] [930]. Die Langzeitauswertung der Daten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben bzw. 5 Jahres PFS von 8,3 Mo und 11,3 % für MVAC sowie 7,7 Mo und 9,8 % für GC. [...] [4, 967].

Bamias et al. randomisierten 111 Patienten für Docetaxel und Cisplatin (DC) versus 109 für MVAC. [...] Ebenso zeigte sich ein signifikanter Vorteil für MVAC bzgl. der medianen Zeit bis zur Progression und dem medianen Gesamtüberleben: 9,4 vs 6,1 Monate (p= 0,003) und 14,2 vs 9,3 Monate (p=0,026). Das Nebenwirkungsspektrum war unter DC jedoch signifikant geringer: Neutropenie III/IV 19 % vs 36 % (p=0,006), Thrombopenie III/IV 1 % vs 6 % (p=0,046), Sepsis 4 % vs 12 % (p=0,001). [...] [968]. Bei schlechterer Effektivität setzte sich die Zweierkombination mit Docetaxel und Cisplatin trotz geringerer Nebenwirkungen gegenüber dem MVAC-Schema nicht durch, im Gegensatz zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass gerade die in der multivariaten Analyse erwähnten signifikanten Prognosefaktoren in den beiden Therapiearmen ungleich verteilt waren. Im MVAC-Arm waren signifikant mehr Patienten mit PS0 und weniger Patienten mit PS2 als im DC-Arm (p=0,04). Auch war der Anteil an viszerale Metastasen im DC-Arm etwas höher.

Sternberg et al. randomisierten 263 Patienten (224 mit Urothelkarzinom der Harnblase, 39 des oberen Harntraktes) für das konventionelle MVAC-Schema (n=129) versus Hochdosis-MVAC (n=134). [...] Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Mo für MVAC und 9,1 Mo für HD-MVAC (p= 0,037), das Gesamtüberleben 14,1 und 15,5 Mo (p=0,122). Ein Langzeitüberleben (> 32 Mo) zeigten 10,1 % im MVAC- und 14,1 % im HD-MVAC-Arm (p=0,349). Durch die obligate Gabe von G-CSF waren die Hämatotoxizität und Mukositis im HD-MVAC-Arm deutlich geringer: Leukopenie III/IV 62 % vs 20 %; Neutropenes Fieber 26 % vs. 10 %; Thrombopenie III/IV 17 % vs 22 %; Mucositis III/IV 17 % vs 10 % [931].

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

4. von der Maase, H., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005. 23(21): p. 4602-8.

9. Giedl, J., et al., [Urothelial neoplasms in individuals younger than 20 years show very few genetic alterations and have a favourable clinical outcome]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2006. 90: p. 253-63.

930. von der Maase, H., et al., Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol, 2000. 18(17): p. 3068-77.

931. Sternberg, C.N., et al., Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol, 2001. 19(10): p. 2638-46.

965. Sternberg, C.N., et al., Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006. 42(1): p. 50-4.

967. Roberts, J.T., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 5: p. v118-22.

968. Bamias, A., et al., Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2004. 22(2): p. 220-8.

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

#### Hintergrund zu 9.15

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

vs 4 % (p=0,03). Insgesamt kam es unter GC in 15 % und unter GCP in 20 % zu schweren Nebenwirkungen. An der Therapie verstarben unter GC 3 und unter GCP 6 Patienten [927].  
[...]

927. Bellmunt, J., et al., Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol, 2012. 30(10): p. 1107-13.

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

#### Hintergrund zu 9.17

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

969. Galsky, M.D., et al., Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol, 2012. 23(2): p. 406-10.

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

#### 9.6.2.2. Cisplatin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Ausgewählte Patienten mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Primärrecherche: [972-975]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund zu 9.19

Einige kleinere Studien untersuchten alternative Cisplatin-Regime auch für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $\geq$  40 mL/min). Insbesondere kamen aufgeteilte Dosen mit 20-35mg/m<sup>2</sup> in mehreren Teilgaben pro Zyklus zur Anwendung [972-975]. Für die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen liegen keine klaren Daten und Zahlen vor, sodass dazu auch keine eindeutige Antwort gegeben werden kann. Die Frage wurde nicht isoliert studiert. Als Anhaltspunkt können Studienprotokolle und die angestrebte Anzahl von Zyklen herangezogen werden sowie die tatsächlich in den Studien verabreichte Zyklusanzahl. In den meisten Studien wurden 6 Zyklen projektiert. Seltener war der Studienplan, bis zur Progression oder kompletten Remission plus 2 Konsolidierungszyklen zu behandeln. In 26 Studien (28 Therapiearmen) mit Kombinations- oder Monotherapien wurden zwischen 2 und 17 Zyklen verabreicht (mediane Zykluszahl 5) (siehe Tabelle 30).

972. Hussain, S.A., et al., A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Oncol Lett, 2012. 3(4): p. 855-859.

973. Hussain, S.A., et al., A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91(5): p. 844-9.
974. Lippe, P., et al., Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol*, 1999. 10(2): p. 217-21.
975. Berardi, R., et al., Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology*, 2003. 65(3): p. 198-203.

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

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

#### Hintergrund zu 9.20 [...]

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

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

[...]

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

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

[...]

934. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 191-9.
977. Culine, S., et al., Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *Eur Urol*, 2011. 60(6): p. 1251-7.
1001. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27(33): p. 5634-9.
1002. Dreicer, R., et al., Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2004. 63(6): p. 1138-42.
1004. Dogliotti, L., et al., Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol*, 2007. 52(1): p. 134-41.
1005. Bellmunt, J., et al., A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer*, 2001. 37(17): p. 2212-5.
1006. Petrioli, R., et al., Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*, 1996. 77(2): p. 344-51.

#### 9.6.2.4. Einsatz von Immuntherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

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

#### Hintergrund zu 9.22 und 9.23

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

[...]

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

[...]

#### Atezolizumab

Bei der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. [...] Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten lag die objektive Ansprechrates (ORR) für die Gesamtkohorte bei 23 % (95 %-KI 16 % bis 31 %). Bei 9 % der Patienten konnte eine Komplettremission erreicht werden. [...] Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,1 Monate (range 1,8 bis 10,5), aber es wurde bei zwei Patienten auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,7 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag für die Gesamtkohorte bei 15,9 Monaten. [...] Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Diarrhoe und Juckreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (3 %), Erhöhung der Leberwertenzymen GOT bzw. GPT (jeweils 3 %), Diarrhoe (2 %), erhöhte Bilirubinwerte (2 %), Hypophosphatämie (2 %) und Niereninsuffizienz (2 %). Ein therapiebedingter Todesfall mit Sepsis wurde in der Studiengruppe beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 9 (8 %) Patienten die Behandlung mit Atezolizumab vorzeitig

abbrechen. Insgesamt konnten bei 14 (12 %) Studienpatienten immunvermittelte Toxizitäten aller Grade nachgewiesen werden [956].

[...]

Ein öffentliches Informationsschreiben von der FDA im Mai 2018 warnt vor der Anwendung der Monotherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab bei nicht-cisplatinfähigen Urothelkarzinom-Patienten und zugleich niedrigem PD-L1-Status in der Erstlinientherapie [1024] [...]. Die EMA hat im Juni 2018 die offizielle Empfehlung veröffentlicht, dass ausschließlich nicht-cisplatinfähige Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden dürfen, wenn zugleich ein positiver PD-L1-Status immunhistologisch vorliegt [1016]. [...]

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

#### Pembrolizumab

Bei der KEYNOTE 052-Studie (NCT02335424) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. [...] Die objektive Ansprechrates (ORR) für die Gesamtkohorte lag bei 24 % (95 %-KI 20% bis 29 %). Eine Komplettremission konnte bei 5 % der Patienten erreicht werden. Bei 78 % der Patienten hielt die Response über sechs Monate an. Patienten mit einem CPS-Score von über 10 hatten eine Ansprechrates von 39 % (95 %-KI 28 bis 50 %) und bei einem CPS-Score zwischen 1 und 10 lag die Ansprechrates bei 20 % (95 %-KI 14 bis 28 %). Patienten mit einem CPS Score von weniger als 1 zeigten hingegen nur noch eine Gesamtansprechrates von 11 % (95 %-KI 4 bis 24 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,0 Monate (95 % CI 2,0–2,1). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Monaten betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2 Monate (95 %-KI 2-3 Monate). Die 6-Monate Gesamtüberlebensrate lag bei 67 % (95 %-KI 62-73 %). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz und Rash. Insgesamt konnte bei 36 (10 %) Studienpatienten höhergradige therapiebedingte Toxizitäten nachgewiesen werden. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (2 %), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (1 %), Kolitis (1 %) und Muskelschwäche (1 %). Ein therapie-bedingter Todesfall mit kombinierter Myositis, Thyreoiditis, Hepatitis und Pneumonie wurde beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 19 (5 %) Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab vorzeitig abbrechen [958].

Im September 2017 wurde Pembrolizumab vorläufig auf der Basis dieser Daten von der EMA (European Medicines Agency) für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten zugelassen. Im Juni 2018 wurde die Zulassung auf Patienten mit einem positiven PD-L1-Status (CPS > 10) eingeschränkt, nachdem Zwischenauswertungen der laufenden Phase-III-Studien eine geringere Wirksamkeit bei einer niedrigen PD-L1-Expression zeigten. [...]

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

Zusammenfassend haben die FDA und EMA die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten vorläufig zugelassen. Die vorläufigen Zulassungen

basieren letztlich auf die zuvor beschriebenen Phase-II-Daten der Studien IMvigor210 und KEYNOTE-052, allerdings mit der Auflage die Effektivität dieser Checkpoint-Inhibitoren in prospektiven Phase-III-Studien erneut zu überprüfen. Im Jahr 2016 wurden daher zwei neue multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase III-Studien MK-3475-361/KEYNOTE-361 und IMvigor130 initiiert. Aufgrund von Zwischenergebnissen dieser Studien wurde im Juni 2018 die Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression eingeschränkt.  
[...]

958. Balar, A.V., et al., First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1483-1492.

1016. EMA, EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. 2018.

1017. Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011. 331(6024): p. 1565-70.

1024. FDA, FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018.

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

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

#### Hintergrund zu 9.26

[...] Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht vorliegen. Einerseits zeigen Studien mit klassischen Kombinations-Chemotherapien hohe Gesamtansprechraten von über 35 %, andererseits induzieren Checkpoint-Inhibitoren teilweise langanhaltende Remissionszeiten bei geringerer medianer Ansprechraten nach RECIST [934, 958]. Das immunvermittelte Toxizitätsprofil der Checkpoint-Inhibitoren unterscheidet sich grundsätzlich von jenem der klassischen Zytostatika. Insbesondere Hämatoxizität und Emetogenität sind unter Immuntherapie wesentlich geringer ausgeprägt. Demgegenüber können die eher seltenen, dafür aber auch höhergradig immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Hypophysitis und Myositis ein lebensbedrohliches Krankheitsbild hervorrufen [1029]. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet und inkludiert den klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten. [...]

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

[...] Zusammenfassend haben daher sowohl die klassische Chemotherapie auch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der medizinischen Praxis. Die Entscheidung hängt vom klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten ab.

[...]

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

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

958. Balar, A.V., et al., First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1483-1492.

1029. Postow, M.A., R. Sidlow, and M.D. Hellmann, Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 158-168.

---

## **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [7].**

Bladder cancer: diagnosis and management

2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2)[8]

### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline does not include recommendations covering every detail of the diagnosis and treatment of bladder cancer. Instead this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Keine formalen Konsensusprozesse, jedoch externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist als Hintergrundtext dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: zuletzt 07.2019

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) 1899 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1956 onwards], Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1937 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, Psycinfo 1806 onwards. [...] June 2014 should be considered the starting point for searching for new evidence.
- Surveillance report: studies published between 1 April 2014 and 20 November 2018. Immunotherapy is currently limited to use within the cancer drugs fund. [...] we will not be covering immunotherapy in this surveillance review.



LoE/GoR

*Tabelle 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE*

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

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made.

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

Sonstige methodische Hinweise

- NICE's surveillance team checked whether recommendations in bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) remain up to date [10]. After considering all evidence and other intelligence and the impact on current recommendations, [...] decided that no update is necessary.

**Recommendations: 6 Managing locally advanced or metastatic bladder cancer**

6.1.1 First-line chemotherapy

Clinical question: What is the optimal first-line chemotherapy regimen for patients with incurable locally advanced or metastatic bladder cancer?

Evidence Statements

*Cisplatin-based chemotherapy*

One phase II trial (Hillcoat et al., 1989) of 108 participants provided low quality evidence that there was no difference in overall survival between those treated with single agent Cisplatin (C) therapy or a combination of Cisplatin and Methotrexate (CM). Time to progression was longer with CM, but this difference was only significant during the first 12 months of therapy. Toxicity was greater in the CM arm, including haematological toxicity (26% vs. 7%) and mucositis (19% vs. 0%). Single agent Cisplatin was also compared to MVAC in one trial of 246 participants (Loehrer et al., 1992). Overall survival and progression-free survival were greater for MVAC than Cisplatin alone (low quality evidence). At 6-year follow-up, MVAC still showed a survival advantage over Cisplatin (Saxman et al., 1997). However, combined MVAC was more toxic than Cisplatin, with increased rates of grade 3-4 leukopenia, granulocytopenic fever, and mucositis. There were no differences in

treatment-related mortality (4% vs. 0%). There was no evidence about health-related quality of life.

One trial (220 participants) of moderate quality reported increased duration of overall survival (14.2 months vs. 9.3 months) and time-to-progression (9.4 months vs. 6.1 months) with MVAC and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared to Docetaxel and Cisplatin with G-CSF (Bamias et al., 2004). There were no differences in rates of grade 3-4 thrombocytopenia or anaemia. Neutropenia (36% vs. 19%) and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. There were no differences in treatment-related mortality. One moderate quality trial (263 participants) compared high-dose intensity MVAC and G-CSF (HD-MVAC) with classic MVAC (Sternberg et al., 2001a/2006). After a median of 7.3 years follow-up, HD-MVAC produced a small improvement in risk of death and risk of progression. There were lower rates of whole blood cell toxicity and neutropenic fever with HD-MVAC, with no differences between arms for thrombocytopenia, mucositis and treatment-related mortality. Health-related quality of life was not reported.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Cisplatin-based versus carboplatin-based chemotherapy*

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

Four trials comparing cisplatin-based chemotherapy with carboplatin-based chemotherapy were included in the meta-analysis by Galsky et al. (2012). Very low quality evidence from two studies showed no difference in survival rate at 12 months (RR 0.76, 95% CI 0.56 to 1.07). Progression-free survival was not reported consistently across studies and could not be pooled in a meta-analysis. Therefore, overall tumour response rates and complete tumour response rates were pooled and risk ratios (95% CIs) were calculated. A partial tumour response was defined as a 50% reduction in bidimensional tumour measurements and a complete response as a resolution of radiographic abnormalities. A majority of patients had a performance status of 0 to 1 with adequate renal function. The meta-analysis demonstrated a higher likelihood of achieving an overall response (RR 1.34, 95% CI 1.04 to 1.71) and a complete response (RR 3.54, 95% CI 1.48 to 8.49) with cisplatin-based chemotherapy. However, this analysis is based on three small phase II studies and one phase III trial which was closed early due to poor accrual. The chemotherapy agents used and the doses of carboplatin used differed across studies.

### *Chemotherapy in 'unfit' patients*

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

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

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

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

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

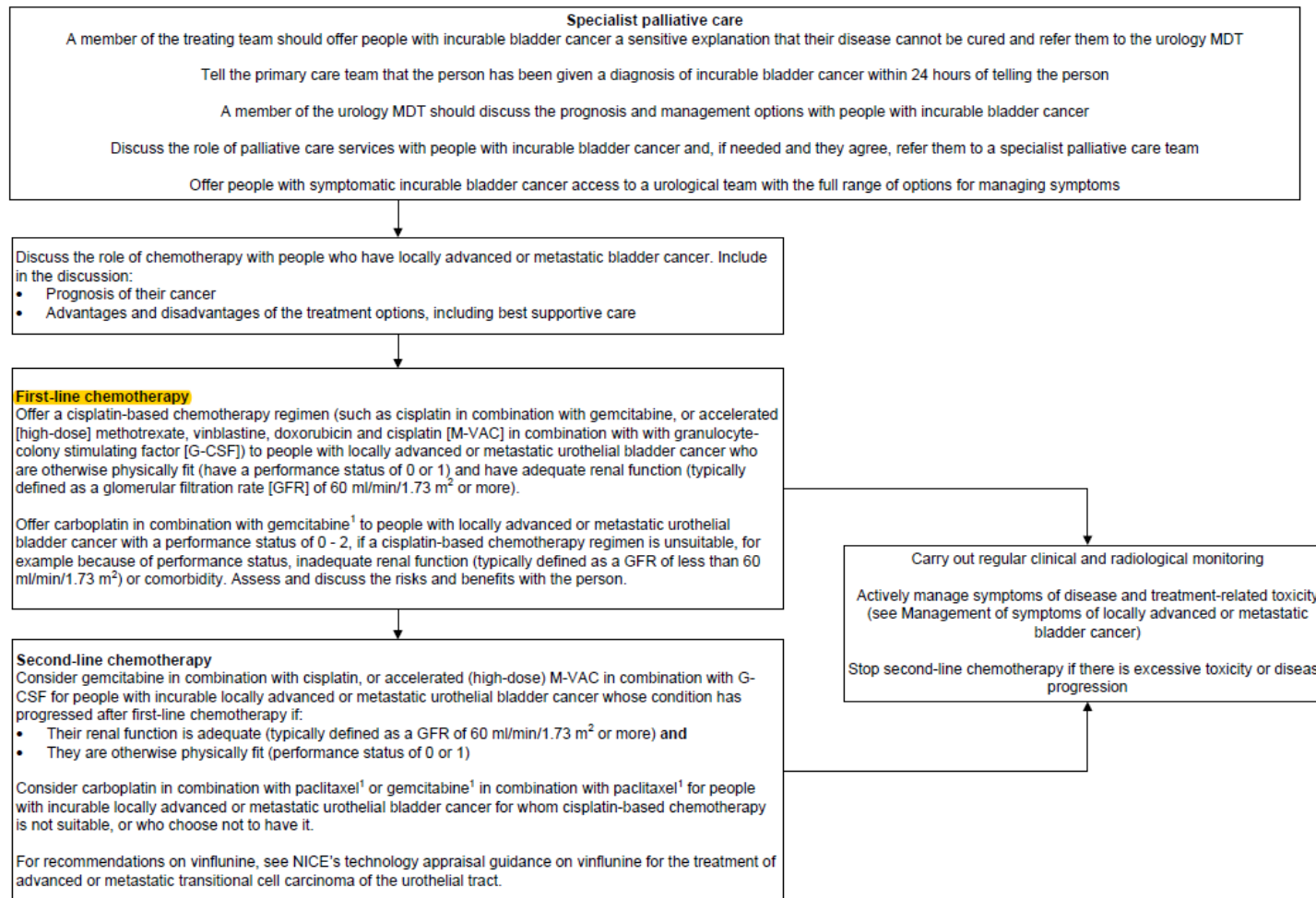
Galsky, MD et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2012; 23(2): 406-410.

<p><b>Recommendations</b></p>	<p>Discuss the role of first-line chemotherapy with people who have locally advanced or metastatic bladder cancer. Include in your discussion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prognosis of their cancer and</li> <li>• advantages and disadvantages of the treatment options, including best supportive care.</li> </ul> <p>Offer a cisplatin-based chemotherapy regimen (such as cisplatin in combination with gemcitabine, or accelerated [high-dose] methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin [M-VAC] in combination with granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]) to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer who are otherwise physically fit (have an Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status of 0 or 1) and have adequate renal function (typically defined as a glomerular filtration rate [GFR] of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or more).</p> <p>Offer carboplatin in combination with gemcitabine<sup>h</sup> to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer with an ECOG performance status of 0 - 2, if a cisplatin-based chemotherapy regimen is unsuitable, for example, because of ECOG performance status, inadequate renal function (typically defined as a GFR of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) or comorbidity. Assess and discuss the risks and benefits with the person.</p> <p>For people having first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic bladder cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carry out regular clinical and radiological monitoring and</li> <li>• actively manage symptoms of disease and treatment-related toxicity and</li> <li>• stop first-line chemotherapy if there is excessive toxicity or disease progression.</li> </ul>
<p>Relative value placed on the outcomes considered</p>	<p>All the outcomes specified in the PICO were reported in the evidence. The GDG considered progression-free survival, overall survival, and toxicity as the most important outcomes.</p> <p>Improvements in these outcomes were considered the most meaningful endpoints for patients/patient care. Survival is threatened by metastatic or locally advanced disease and overall prognosis is poor. Therefore, significant improvement in survival associated with chemotherapy treatment is considered to be an important outcome. Chemotherapy treatments have toxic adverse events so the GDG considered regimens delivering lower levels of toxicity.</p> <p>Tumour response was not specified in the PICO but was reported in the systematic review of cisplatin versus non-cisplatin based chemotherapy (Galsky, 2012) as no other outcomes could be pooled. Tumour response was considered by the GDG as a surrogate outcome for treatment effectiveness.</p>
<p>Quality of the evidence</p>	<p>The evidence ranged from low to high quality across comparisons as</p>

	<p>assessed with GRADE.</p> <p>The GDG considered the limitation of the post-hoc analysis of overall survival for the subgroup of bladder tumours in the PCG trial (Bellmunt, 2012). Post-hoc selections can introduce bias.</p> <p>Less weight was placed on the positive outcome reported in the PCG trial due to these limitations. In light of this concern, PCG was recommended as an option to consider because the GDG did not believe the evidence warranted recommending offering this treatment as the best option.</p> <p>The recommendation that patients should be carefully monitored for toxicity was based on clinical experience. No specific evidence on how to monitor patients was examined, although all included trials stopped treatment if patients progressed or if there was excessive toxicity.</p> <p>The GDG reached consensus that treatment options, including the use of chemotherapy and best supportive care should be discussed with the patient.</p> <p>The GDG considered making a research recommendation for a trial of GC versus HDMVAC but considered this unlikely to be funded or to have sufficient support to take forward.</p> <p>Low quality health economic evidence was identified. The economist highlighted a potential bias in that it was a manufacturer sponsored study. Other limitations of the study include the cost of drug was not included in sensitivity analysis, utility data was not reported directly from patients, drug costs have changed since analysis conducted (come off patent), the comparator of MVAC is outdated (HDMVAC is now more widely used). The GDG therefore considered the economic analysis to be of limited value to current practice.</p>
<p>Trade-off between clinical benefits and harms</p>	<p>The main benefits of the recommendations made are that they provide clear guidance for patients to be offered chemotherapy and for which patient groups cisplatin-based chemotherapy is appropriate. This should improve outcomes for patients in terms of overall and progression-free survival.</p> <p>The recommendations made may increase the use of cisplatin-based chemotherapy and therefore increased toxicity and adverse effects may be expected.</p> <p>The GDG considered survival to be more important than toxicity and that patients are likely to consider the survival advantage and toxicity when deciding on treatment. The GDG considered that the potential for increased toxicity is mitigated by recommending the careful monitoring of patients for adverse events and discontinuing treatment if there is excessive toxicity.</p> <p>There was weak evidence to suggest a benefit of doublet chemotherapy as second line chemotherapy, when indirectly compared with best supportive care or single agent chemotherapy. The GDG therefore recommended doublet chemotherapy be considered. The GDG considered making a 'do not offer' recommendation for single agent chemotherapy, but decided after extensive discussion and following stakeholder feedback that there was insufficient evidence to make a</p>

	recommendation either way.
Trade-off between net health benefits and resource use	The GDG considered that the economic evidence identified was not applicable to current practice and no economic model was built. The potential costs of the recommendations made include the increased use of chemotherapy and GCSF. The potential savings include the avoidance of ineffective chemotherapy and possibly the avoidance or delay of the costs of palliative care. Improved survival means that chemotherapy is potentially cost-effective in cost/QALY terms.
Other considerations	<p>The GDG considered that the recommendations equalise access to treatment for patients who currently don't have access. Patients who are both suitable and unsuitable for cisplatin-based chemotherapy are accounted for in recommendations.</p> <p>The GDG considered that the implementation of these recommendations would not cause a significant change in current practice.</p>

## Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



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



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2022) am 08.07.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* OR transitional OR bladder):ti,ab,kw
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jul 2017 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 08.07.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic] AND "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic] AND "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	(((((Neoplasm Metastasis[mh]) OR Neoplasm Recurrence, Local[mh]) OR advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
6	#3 AND #4 AND #5
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#1 OR #2 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database

#	Suchfrage
	system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 08.07.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic]
3	((urotheli*[ti]) OR transitional[ti]) OR bladder[ti]
4	((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5

#	Suchfrage
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
8	(#7) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.07.2022**

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

## Referenzen

1. **Chen HL, Chan VW, Tu YK, Chan EO, Chang HM, Juan YS, et al.** Immune checkpoints inhibitors and chemotherapy as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized phase III clinical trials. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1484.
2. **Chierigo F, Wenzel M, Würnschimmel C, Flammia RS, Horlemann B, Tian Z, et al.** Immuno-oncology therapy in metastatic bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;169:103534.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2.0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2.0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf).
5. **Li H, Ni M, Xue C, Li L, Huang R, Yang W, et al.** Optimal first-line treatment for platinum-eligible metastatic urothelial carcinoma: comparison of chemo-immunotherapy, immunotherapy, and chemotherapy - a systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* 2022;236:108927.
6. **Mori K, Pradere B, Moschini M, Mostafaei H, Laukhtina E, Schuettfort VM, et al.** First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2021;151:35-48.
7. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bladder cancer: diagnosis and management [online]. Last update 07.2019. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 12.07.2022]. (NICE Guideline; Band NG2). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744109>.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/2019-surveillance-of-bladder-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng2-6725567341?tab=evidence>.
9. **Qu HC, Huang Y, Mu ZY, Lv H, Xie QP, Wang K, et al.** Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1507.
10. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Liedberg F, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2022. [Zugriff: 12.07.2022]. URL:

<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf>.

11. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat E, Cowan N, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2022. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.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>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-158**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

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

Zusammenfassung

Standard in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ist eine

- Cisplatin-basierte Therapie
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Pat., die unter der Chemotherapie eine mindestens stabile Erkrankung erreichen

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms vom August 2021 geändert.

Stand des Wissens

Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie von Pat. mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom ist die systemische, Platin-basierte Kombinationstherapie. Sofern

<p><b>Kontakt Daten</b></p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <p>S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom</p> <p>DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</p> <p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.</p>
<p>Patienten Cisplatin-geeignet sind, soll eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie (Gem/Cis, MVAC oder HD MVAC) verabreicht werden [1-3]. Zeigt sich unter dieser Behandlung eine zumindest stabile Tumorerkrankung, schließt sich daran eine Erstlinienerhaltungstherapie mit Avelumab an.</p> <p>Cisplatin-basierte Kombinationstherapien sind seit Jahren Grundpfeiler der Systemtherapie metastasierter, urothelialer Karzinome. Drei Kombinationstherapien haben sich dabei in der Erstlinie durchgesetzt: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC), Gemcitabin und Cisplatin (GC) sowie ein intensiviertes MVAC-Schema mit begleitender Gabe von Granulozyten-stimulierendem Wachstumsfaktor (HD-MVAC). Das Gesamtüberleben der Pat, konnte durch den Einsatz dieser Regime von etwa 3 – 6 Monaten auf etwa 12 – 16 Monate verlängert werden [4, 5]. Im direkten Vergleich von MVAC mit GC konnte für keines der Therapieregime ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der jeweils anderen Therapie gezeigt werden [5]. Eine Behandlung mit GC war im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen, insbesondere eines neutropenen Fiebers, weniger toxisch als eine Behandlung mit MVAC. Das intensivierte HD-MVAC-Schema war ebenfalls weniger toxisch als das „klassische“ MVAC-Schema, ein direkter Vergleich zwischen HD-MVAC und GC wurde allerdings bislang nicht durchgeführt [3]. Durchgesetzt in der deutschen Versorgungspraxis hat sich aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin [1, 2].</p> <p>Die Eignung für eine Cisplatin-Therapie orientiert sich an den MSKCC-Kriterien (Cisplatin geeignete Pat.: ECOG 0-1, Kreatinin-Clearance &gt;60 ml/min, kein Hörverlust ≥ Grad 2, keine Neuropathie ≥ Grad 2, NYHA ≤2) [6]. Ausgewählte Pat. mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können Cisplatin in aufgeteilten Dosen erhalten.</p> <p>Bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. wird weitergehend zwischen Platin-geeigneten und -ungeeigneten Pat. differenziert. Bei grundsätzlich Platin-geeigneten Pat. wird eine Carboplatin-basierte Chemotherapie empfohlen [7], gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie. Nur bei Platin-ungeeigneten Pat. wird der Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors bei PD-L1-Expression empfohlen.</p> <p>Wenn sich im Anschluss an eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ein Tumorsprechen oder ein stabiler Erkrankungsverlauf zeigt, ist die eine anschließende Immunerhaltungstherapie der Behandlungsstandard. Der Vorteil einer Immunerhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab gegenüber einer alleinigen Tumornachsorge nach einer Erstbehandlung mit einer platin-basierten Chemotherapie konnte in der</p>

#### Kontaktdaten

##### *Fachgesellschaften:*

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

JAVELIN100 Studie gezeigt werden. Patienten, die nach vier bis sechs Chemotherapiezyklen eine zumindest stabile Erkrankung erreicht hatten, wurden nach Randomisierung entweder mit Avelumab oder einer ausschließlichen Nachsorge (BSC) behandelt. Hinsichtlich des primären Endpunktes (Gesamtüberleben) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Avelumab (21,4 Monate) gegenüber einer BSC (14,3 Monaten) (HR: 0,69, 95% CI: 0,56-0,86;  $p < 0,001$ ) [6].

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind im Standard einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten. Primär sollte dabei in der Erstlinienbehandlung eine Cisplatin-basierte Therapie angestrebt werden, an die sich bei entsprechender Indikation eine Avelumab-Erhaltungstherapie anschließen sollte. Nur bei Nichteignung des Pat. für eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie sollte auf eine Carboplatin-basierten Therapie (ggf. mit anschließender Avelumab-Erhaltungstherapie) oder, bei positivem PD-L1-Status, auf eine primäre Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ausgewichen werden.

#### Literatur / Referenzen

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 28.01.2021)
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>



#### Kontaktdaten

##### *Fachgesellschaften:*

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

3. Cathomas R, Lorch A, Bruins JH et al.: The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. *European Urology* 81:95-103, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.026>
4. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 19:2638-2646, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.10.2638](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638)
5. Von Der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18:3068-3077, 2000. DOI: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068)
6. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al.: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 29:2432-2438, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2011.34.8433](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433)
7. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 30:191-199, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
8. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383:1218-1230, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788)