

Leitlinienreport zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Für die Version 2.0 – März 2020
AWMF-Registernummer: 032/038OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
2.	Erstellung der Kapitelaktualisierung	6
2.1.	Hintergrund	6
2.2.	Beteiligte Autoren und Fachgesellschaften, formaler Ablauf	6
2.3.	Methodische Begleitung	6
2.4.	Übersicht der Änderungen.....	7
3.	Fragestellungen	11
4.	Methodisches Vorgehen.....	12
4.1.	Erste Fragestellung.....	12
4.1.1.	Leitlinienadaptation	12
4.1.2.	Aktuelle Kongresspublikationen.....	12
4.1.3.	Suchstrategie.....	13
4.1.4.	Eingeschlossene Publikationen.....	14
4.1.5.	Ausgeschlossene Publikationen.....	16
4.2.	Zweite Fragestellung	17
4.3.	Schema der Evidenzklassifikation	19
4.4.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	20
4.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	20
4.4.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades	20
5.	Reviewverfahren und Verabschiedung.....	23

5.1.	Kommentare zu Empfehlungen und Statements	24
5.2.	Kommentare zu Hintergrundtexten	32
6.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	34
7.	Verbreitung und Implementierung.....	34
8.	Evidenztabellen.....	35
9.	Abbildungsverzeichnis.....	49
10.	Tabellenverzeichnis.....	49
11.	Anlagen.....	50
11.1.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Teil 1 (direkte Interessen).....	50
11.2.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Teil 2 (indirekte Interessen)	55
11.3.	Stellungnahme zur Konsultationsfassung 2.01.....	65
12.	Literatur	71

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport beschreibt das Vorgehen zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms im Sinne eines Amendments. Angaben zum methodischen Vorgehen bei der primären Erstellung der Leitlinien sind [dem Leitlinienreport in der Version 1.1](#) zu entnehmen.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. Philipp Maisch, Prof. Margitta Retz

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)



Deutsche Krebsgesellschaft vertreten durch ihre Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

Das Aktualisierung des Kapitels „Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms“ wurde ohne eine Finanzierung erstellt. Die Aktualisierung erfolgte unter Federführung der Leitlinienkoordinatorin und einer Arbeitsgruppe (siehe Kapitel [2.2](#) mit Unterstützung des OL-Office und des AWMF-IMWi im Rahmen eines Amendments.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):
Leitlinienreport zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten
Harnblasenkarzinom, 2020, AWMF Registernummer: 032/038OL,
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>, (Zugriff am
TT.MM.JJJJ)

2. Erstellung der Kapitelaktualisierung

2.1. Hintergrund

Seit Publikation der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom Version 1.1 im November 2016 haben sich zahlreiche neue Studienergebnisse zur Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms erschienen.

Vor dem Hintergrund neu publizierter Studienergebnisse in der Systemtherapie der Erst- und Folgelinie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasiertem Blasenkarzinom wurde die Aktualisierung des Kapitels notwendig.

2.2. Beteiligte Autoren und Fachgesellschaften, formaler Ablauf

An der primären Erstellung der Kapitelaktualisierung im Rahmen eines Amendments waren die folgenden Autoren beteiligt:

- Prof. Margitta Retz (IABC)
- Prof. Maria De Santis (IABC)
- Prof. Gunhild von Amsberg (Fachexpertin ohne Mandat)
- Prof. Carsten Bokemeyer (DGHO)
- Prof. Jürgen Gschwend (DGU)
- PD Dr. Thomas Horn (Fachexperte ohne Mandat)
- Dr. Philipp Maisch (wiss. Mitarbeiter)

Anschließend wurde das Manuskript allen Leitlinienmitgliedern zur Verfügung gestellt und in einer Telefonkonferenz final verabschiedet.

Weiterer Ablauf der Finalisierung und Publikation siehe Kapitel [7 Verbreitung und Implementierung](#).

2.3. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. Markus Follmann MPH MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft)
- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie –Deutsche Krebsgesellschaft)

Durch die AWMF:

- Dr. Monika Nothacker, MPH

2.4. Übersicht der Änderungen

Version 1.1 November 2016	Version 2.01
Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen EGOC-Performance Status ≥ 2 haben, können mit einer Monochemotherapie behandelt werden.	entfernt
Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.	entfernt
Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg beim metastasierten Urothelkarzinom.	entfernt
In der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel sollen Patienten keine Erhaltungstherapie bis zum weiteren Tumorprogress erhalten.	entfernt
Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg einer Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom.	Es existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Chemo- bzw. Immuntherapie beim metastasierten Urothelkarzinom in der Erst- oder Zweitlinie.
<p>Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS ≤ 60 -70% · Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.18) · CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie · CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie · NYHA Klasse III Herzinsuffizienz 	<p>Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 70\%$ · Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.19) · Hörverlust in der Audiometrie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4) · Periphere Neuropathie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4) · NYHA Klasse $>$ III Herzinsuffizienz
Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten

Version 1.1 November 2016	Version 2.01
EGOC-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	ECOG-Performance Status (0-1) haben, können mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.
Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms kann eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden.	Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie bzw. Immuntherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms soll jeder Patient auf die Fähigkeit zur Zweitlinienbehandlung überprüft werden. Insbesondere soll auf die Möglichkeit einer Studienteilnahme hingewiesen werden. Zu den Entscheidungskriterien gehören: Vortherapie Kontraindikationen für Zytostatika- und/oder Immuntherapie Klinischer Patientenstatus Tumorstatus und Patientenpräferenz
Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.
Nach platinhaltiger Primärtherapie können Gemcitabin und/oder Paclitaxel ggf. auch in Kombinationen eingesetzt werden, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, können alternativ als Zweitlinie Taxane, ggf. in Kombination mit Gemcitabin erhalten, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.
Eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Primärtherapie nach einem therapiefreien Intervall (mindestens > 6 Monate) und guter Verträglichkeit kann durchgeführt werden.	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die nach platinhaltiger Primärtherapie und guter Verträglichkeit ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Monaten zeigten, jedoch eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, können alternativ eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Kombinationstherapie erhalten.
neue	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.

Version 1.1 November 2016	Version 2.01
	<p>Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100.</p> <p>Ein CPS von ≥ 10 ist ein PD-L1 positiver Status.</p> <p>Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS ≥ 10 notwendig.</p> <p>Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt.</p> <p>Ein IC von $\geq 5\%$ ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC $\geq 5\%$ notwendig.</p>
	<p>Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.</p>
	<p>Bei Einleitung einer Systemtherapie (Immun-, Chemo- oder andere Systemtherapie) sollte, unabhängig von der Therapielinie, die erste Tumorkontrolle nach 6 bis 12 Wochen erfolgen. Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung mindestens alle 8-16 Wochen durchgeführt werden.</p>
	<p>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.</p>
	<p>Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollen als Zweitlinie eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Pembrolizumab erhalten.</p>

Version 1.1 November 2016	Version 2.01
	<p>Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, können als Zweitlinie eine Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Nivolumab erhalten.</p>
	<p>Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.</p>
	<p>Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie erfahren, können eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie als Zweitlinie erhalten.</p>

3. Fragestellungen

Zur Systemtherapie der Erst- und Folgelinie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasiertem Blasenkarzinom ergaben sich zwei Fragestellungen.

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
7	Welche Immuntherapien gibt es in der Erst- und Folgelinie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasierten Blasenkarzinom?			X
	Wie hoch ist die Ansprechrate einer (platin-basierten) Chemotherapie nach Immuncheckpoint-Therapie?			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

4. Methodisches Vorgehen

Zur Aktualisierung des Kapitels erfolgte eine Recherche nach aktuellen evidenzbasierten Leitlinien, Kongressabstracts und Primärstudien in einer bibliographischen Datenbank. Darüber hinaus wurden die Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V berücksichtigt. Die eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert und nach SIGN 2009 klassifiziert (siehe Kapitel [8](#) und [4.3](#))

4.1. Erste Fragestellung

4.1.1. Leitlinienadaptation

Um relevante Leitlinien für eine mögliche Leitlinienadaptation zu identifizieren, erfolgte am 25.07.2017 eine selektive Recherche nach Leitlinien folgender Fachgesellschaften auf deren jeweiliger Homepage:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Großbritannien
www.nice.org.uk
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
www.esmo.org
- European Association of Urology (EAU)
www.uroweb.org
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA
www.nccn.org
- American Urological Association (AUA), USA
www.auanet.org

Schwerpunkt der Suche war die Thematik der Immuntherapie. Zum o.g. Suchzeitpunkt enthielten nur die Leitlinien der EAU und der NCCN diese Thematik. Eine Leitlinienadaptation fand nicht statt. Es erfolgte die grundlegende Aufarbeitung der Thematik.

4.1.2. Aktuelle Kongresspublikationen

Auf Grund der Aktualität der Thematik Immuntherapie erfolgte am 25.07.2017 zur weiteren Identifikation relevanter Publikationen ein Abstractscreening aktueller Kongresspublikationen über die jeweilige Homepage folgender Kongresse:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Congress 2017
<https://meetinglibrary.asco.org/browse-meetings/2017%20ASCO%20Annual%20Meeting>

- Genitourinary Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology (ASCO-GU) 2017

www.gucasym.org

- European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2017

<https://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2017-Congress>

Wenn möglich erfolgte zunächst die Eingrenzung der Abstracts mittels Suchfeld auf der Homepage des jeweiligen Kongresses. Relevante Abstracts wurden durch Dr. P. Maisch und Prof. M. Retz identifiziert. Anschließend wurde überprüft, ob bereits Vollpublikationen vorliegen.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der jeweiligen Suchstrategie, der Treffermenge sowie über den weiteren Auswahlprozess

Tabelle 1: Übersicht Auswahlprozess aktueller Kongresspublikationen

Kongress	Suchstrategie	Anzahl Treffer	Anzahl relevante Abstracts	Anzahl verfügbare Volltexte
ASCO 2017	bladder cancer	127	16	0
ASCO-GU 2017	bladder cancer	108	8	0
ESMO 2017	keine möglich	82	10	0

4.1.3. Suchstrategie

Es erfolgte eine systematische, jedoch selektive Literaturrecherchen in der Datenbank Medline via PubMed. Die Suchstrategie sowie die verwendeten Suchbegriffe wurden durch einen Autor und einen Methodiker des Leitlinienprogramms Onkologie evaluiert.

Grundlage der Literaturrecherchen war die Kategorisierung der Suchbegriffe an Hand des PICO-Schemas.

Population	Intervention	Comparison	Outcome

Das Literaturscreening erfolgte durch einen Autor und den wissenschaftlichen Mitarbeiter.

Fragestellung

Welche Immuntherapien gibt es in der Erst- und Folgelinie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasierten Blasenkarzinom?

Suchdatum

30.12.2017

PICO-Fragestellung

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Time aspects
Patienten mit einem fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasiertem Blasenkarzinom	Immuntherapie	Chemotherapie	Gesamtüberleben	Publikationen seit 2012

Recherchestrategie

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search (#1 AND (#2 OR #3)) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2012/01/01 to 2017/12/31	145
#4	Search (#1 AND (#2 OR #3))	2819
#3	Search ((avelumab [tw] OR atezolizumab OR [tw] durvalumab [tw] OR ipilimumab [tw] OR nivolumab [tw] OR Pembrolizumab [tw] OR tremelimumab [tw]))	3881
#2	Search (((("Immunotherapy"[MeSH Terms] OR (immunotherap* [tw] OR (immuno [tw] AND therap* [tw]) OR (immune [tw] AND therap* [tw]))) OR (((immune [tw] AND checkpoint [tw]) OR (immune-checkpoint [tw]) OR (checkpoint [tw] AND inhibitor [tw]) OR (PD1 [tw]) OR (PD-1 [tw]) OR (anti-PD1 [tw]) OR (PDL1 [tw]) OR (PD-L1 [tw]) OR (anti-PDL1 [tw]) OR CTLA4 [tw])))	429963
#1	Search (((("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder [tw] AND (neoplasm* [tw] OR tumor* [tw] OR tumour* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw]))) OR (((("Carcinoma, transitional cell"[MeSH] OR (carcinoma [tw] AND transitional [tw] AND cell [tw]) OR transitional cell carcinoma [tw] OR (urothelial [tw] AND carcinoma* [tw]) OR urothelial carcinoma* [tw]))	84235

4.1.4. Eingeschlossene Publikationen

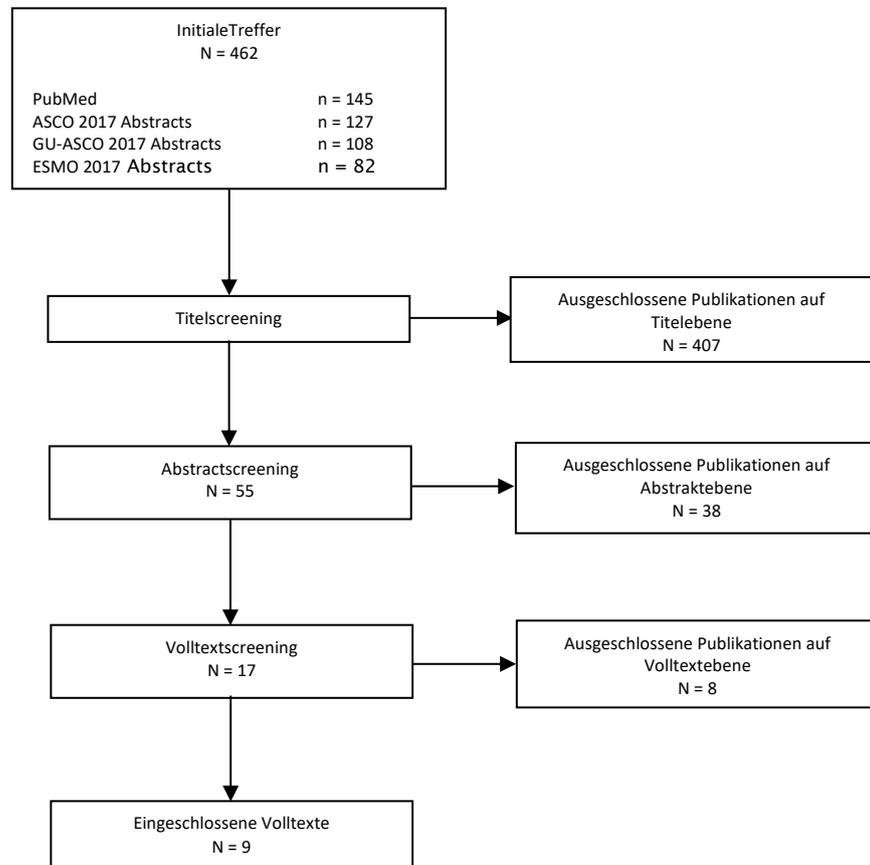
1. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. PubMed PMID: 28212060.
2. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017

- Mar;18(3):312-322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. Epub 2017 Jan 26. PubMed PMID: 28131785.
3. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, Lunceford J, Saraf S, Perini RF, O'Donnell PH. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):212-220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30007-4. Epub 2017 Jan 10. PubMed PMID: 28081914.
 4. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. 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 Jan 7;389(10064):67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. Epub 2016 Dec 8. PubMed PMID: 27939400.
 5. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaika M, Azrilevich A, Rosenberg JE. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1590-1598. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. Epub 2016 Oct 9. PubMed PMID: 27733243.
 6. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. Epub 2016 Mar 4. PubMed PMID: 26952546; PubMed Central PMCID: PMC5480242.
 7. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):558-62. doi: 10.1038/nature13904. PubMed PMID: 25428503.
 8. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J. 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 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26. PubMed PMID: 28967485.
 9. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, Lee JL, Ong M, Sridhar SS, Vogelzang NJ, Fishman MN, Zhang J, Srinivas S, Parikh J, Antal J, Jin X, Gupta AK, Ben Y, Hahn NM. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 14;3(9):e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411. Epub 2017 Sep 14. PubMed PMID: 28817753.

4.1.5. Ausgeschlossene Publikationen

1. Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. Systemic Immunotherapy for Urothelial Cancer: Current Trends and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2017 Jan 27;9(2). pii: E15. doi: 10.3390/cancers9020015. Review. PubMed PMID: 28134806; PubMed Central PMCID: PMC5332938.
2. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):558-62. doi: 10.1038/nature13904. PubMed PMID: 25428503.
3. Powles T, Smith K, Stenzl A, Bedke J. Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):477-481. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.047. Epub 2017 Apr 14. PubMed PMID: 28413128.
4. Snyder A, Nathanson T, Funt SA, Ahuja A, Buros Novik J, Hellmann MD, Chang E, Aksoy BA, Al-Ahmadie H, Yusko E, Vignali M, Benzeno S, Boyd M, Moran M, Iyer G, Robins HS, Mardis ER, Merghoub T, Hammerbacher J, Rosenberg JE, Bajorin DF. Contribution of systemic and somatic factors to clinical response and resistance to PD-L1 blockade in urothelial cancer: An exploratory multi-omic analysis. *PLoS Med*. 2017 May 26;14(5):e1002309. doi: 10.1371/journal.pmed.1002309. eCollection 2017 May. PubMed PMID: 28552987; PubMed Central PMCID: PMC5446110.
5. Wang Q, Liu F, Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6369. doi: 10.1097/MD.00000000000006369. Review. PubMed PMID: 28471952; PubMed Central PMCID: PMC5419898
6. Farina MS, Lundgren KT, Bellmunt J. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs*. 2017 Jul;77(10):1077-1089. doi: 10.1007/s40265-017-0748-7. Review. PubMed PMID: 28493171.
7. Necchi A, Raggi D, Giannatempo P, Sonpavde G, Galsky MD, Bellmunt J, Mariani L, Miceli R. From the Uncertainties to the Evidence: A Brief History of Immunotherapy as Salvage Therapy for Advanced Bladder Cancer Through a Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr 13. pii: S1558-7673(17)30092-7. doi: 10.1016/j.clgc.2017.04.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28478885.
8. Zhou TC, Sankin AI, Porcelli SA, Perlin DS, Schoenberg MP, Zang X. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment. *Urol Oncol*. 2017 Jan;35(1):14-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.004. Epub 2016 Nov 3. Review. PubMed PMID: 27816403.

Literatúrauswahl der systematischen Recherche und der Kongresspublikationen (nach dem PRISMA-Schema)



4.2. Zweite Fragestellung

Für die zweite Fragestellung erfolgte auf Grund der sehr eingeschränkten Fragestellung ausschließlich eine systematische, jedoch selektive Literaturrecherchen in der Datenbank Medline via PubMed.

Fragestellung

Wie hoch ist die Ansprechrate einer (platin-basierten) Chemotherapie nach Immuncheckpoint-Therapie?

Suchdatum

01.01.2018 - 03.05.2018

PICO-Fragestellung

Population	Intervention	Kontrolle	Outcomes	Time aspects
Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen bzw. metastasiertem Blasenkarzinom	Chemotherapie nach Immuntherapie		Ansprechrate	01.01.2018 – 03.05.2018

Recherchestrategie

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	Search (#1 AND (#2 AND #3) AND #4) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2018/12/31	14
#5	Search (#1 AND (#2 AND #3) AND #4)	60
#4	Search ((response [tw] AND rate [tw]))	306613
#3	Search chemotherap* [tw]	424564
#2	Search ((immunotherap* [tw] OR (immune [tw] AND therap* [tw]) OR (immune [tw] AND checkpoint [tw] AND (inhibition [tw] OR therap* [tw])) OR (checkpoint [tw] AND inhibition [tw] *) OR PD-L1 [tw] OR PDL1 [tw] OR PD-1 [tw] OR PD1 [tw]))	242677
#1	Search (((("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR ((bladder[tw] AND (neoplasm* [tw] OR tumor* [tw] OR tumour* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw])))	79239

Eingeschlossene Publikationen

1. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, van der Heijden MS, Wimalasingham A, Gomez de Liano A, Chowdhury S, Hughes S, Rudman S, Linch M, Powles T. Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):149-152. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.022. Epub 2017 Sep 13. PubMed PMID: 28917596.

4.3. Schema der Evidenzklassifikation

Für die Evidenzgraduierung wurde entsprechend der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms ebenfalls das System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) angewendet.

Tabelle 2: 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)
1- -	Alle-oder-Keiner
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

4.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht entsprechend dem AWMF-Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Die neu formulierten Empfehlungen und Statements wurden im Rahmen von zwei Online-Abstimmungen (via surveymonkey.com) durch die stimmberechtigten Mandatsträger (siehe Kapitel 1.9. der Langversion) konsentiert. Nach der ersten Onlineabstimmung wurde die nicht konsensfähigen oder inhaltlich kommentierten Empfehlungsvorschläge im Rahmen einer moderierten Telefonkonferenz in der gesamten Leitliniengruppe diskutiert. Anschließend wurden die überarbeiteten Empfehlungsvorschläge in eine zweite Online-Abstimmung eingebracht. Letztendlich konnte zu allen Vorschlägen ein Konsens erreicht werden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der folgenden Tabelle zugeordnet.

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

4.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 2.2.1 der Langversion) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 3: verwendete Empfehlungsgrade

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

4.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe [Abbildung 1](#)), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder

mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

2. **Konsistenz** der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

3. **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

4. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

5. Ethische Verpflichtungen

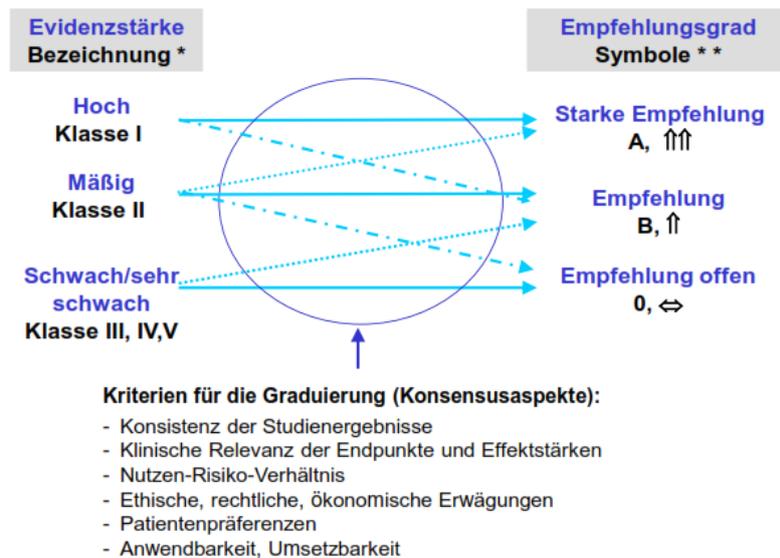
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

6. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

7. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
 **: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades

5. Reviewverfahren und Verabschiedung

Die überarbeiteten Leitliniendokumente wurden im Zuge des Aktualisierungsprozesses durch Mitarbeiter des OL-Office und AWMF-IMWi begutachtet und kommentiert.

Im Rahmen einer öffentliche Konsultationsphase konnte eine vorläufige Fassung der Leitlinie durch die (Fach)Öffentlichkeit vom 25.09.2019 bis 10.11.2019 (eingestellt auf den Seiten der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie) kommentiert werden. Insgesamt erreichten die Leitliniengruppe Kommentare von 5 Personen/Institutionen. Die pseudonymisierten Kommentare wurden zunächst von der Arbeitsgruppe für das Amendment gesichtet und ein Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar erarbeitet. Die Liste der eingegangenen Kommentare sowie der vorgeschlagene Umgang wurden anschließend der gesamten Leitliniengruppe mit der Bitte um Zustimmung/Ablehnung vorgelegt. Die eingegangenen Kommentare sowie deren Beurteilung durch die Leitliniengruppe sind in Kapitel [5.1](#) und [5.2](#) aufgeführt. Die beteiligten Fachgesellschaften wurden abschließend über die Änderungen im Rahmen des Amendments informiert.

5.1. Kommentare zu Empfehlungen und Statements

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
1	Seite 238 9.6.2.3.Einsatz von Chemotherapien für nicht- Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase	Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert. Es liegen zwei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [934, 977, 1001].	Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert. Es liegen drei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673352 Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1).	Der Vorschlag wird akzeptiert: Die prospektive, internationale Studie „Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1)“ wird in der Tabelle 32 und im Hintergrundtext zu 9.20-9.21 hinzugefügt. Im Leitlinienreport wird die Studie ergänzt.	Die Studie wurde in der Literaturrecherche im vordefinierten Zeitraum formal nicht identifiziert, obwohl diese Studie nach den Ein- und Ausschlusskriterien hätte aufgenommen werden müssen.
2	Kapitel 10 (Rehabilitation)		Patienten nach einer TUR-B sollten eine sozialrechtliche Beratung erhalten zu möglichen Ansprüchen aus dem	Damit wird dem geltenden Recht Genüge getan und der Beschränkung von Rehabilitationsansprüchen wie bislang aus der LL lesbar (nur nach	Das Kapitel 10 Rehabilitation wird aktuell nicht überarbeitet. Der Vorschlag wird nicht akzeptiert.	Das Kapitel 10 Rehabilitation wurde nicht in der Version 2.01 überarbeitet. Die neue Version fokussierte nur auf die

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			Schwerbehindertenrecht und zu Rehabilitation.	Organersatz oder Chemotherapie) vorgebeugt. Es entspricht der jahrzehntelangen Erfahrung auf dem Gebiet der Uro-Onkologie (Ich selbst schaue auf 19 Jahre intensiver psychosozialer Begleitung von Blasentumor-Patienten zurück), dass es immer wieder begründete Einzelfälle nach TUR-B gibt, die einer Rehabilitation (in der Regel AHB) bedürfen		Systemtherapie des metastasierten Blasenkarzinoms. Es wird eine neue Abfrage zu Änderungswünschen der S3-Leitlinie an alle S3-Fachgruppen im Dezember 2019/Januar 2020 erfolgen. Nach Auswertung der Online-Fragebögen werden die einzelnen Kapitel identifiziert, die eine Überarbeitung erfordern.
3	9.5. Prognostische und prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinien- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem	Es existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Chemo- bzw. Immuntherapie beim metastasierten Urothelkarzinom in der Erst- oder Zweitlinie.		Die Ausführung in der Konsultationsfassung der S3 Leitlinie Urothelkarzinom zu PD-L1 als Biomarker für die Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag mit dem Wortlaut „Aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der PD-L1-	Der Vorschlag bzw. Änderung wird nicht akzeptiert. Keine Änderung der Leitlinie.	Bisher liegen aktuell keine validen Ergebnisse von prospektiven, randomisierten Studien in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinoms vor , die einen prädiktiven Biomarker zur Vorhersage eines

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
	<p>metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase</p> <p>- Kapitel 9.5.2. Prädiktive Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie S. 225</p> <p>- Hintergrund zu 9.11. Prädiktiver Marker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Immuntherapie S. 229-230</p>	<p>Hintergrund zu 9.11 Prädiktiver Marker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Immuntherapie</p> <p>Aktuell existieren keine verlässlichen Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag.</p> <p>In den verschiedenen Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom wurde der Status der PD-L1 Expression jeweils unterschiedlich bestimmt.</p> <p>In der Keynote-045-Studie (Pembrolizumab nach Platin-Vorbehandlung) sowie in der Keynote-052-Studie (Pembrolizumab</p>		<p>Expression sowie der uneinheitlichen, teils widersprüchlichen Ergebnisse ist die PD-L1 Expression derzeit noch kein geeigneter Biomarker zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine PD1-/PD-L1-gerichtete Therapie (Seite 229 – 230 der Konsultationsfassung)“ sowie zu der Empfehlung „Aktuell existieren keine verlässlichen Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag“ (Seite 225 der Konsultationsfassung) sind für uns etwas unverständlich und sollten auf Basis der vorhandenen Daten weiter diskutiert werden. Aus diesem Grund möchten wir gerne zur Validität der Methodik der PD-L1 Bestimmung beim Urothelkarzinom sowie zur Validität von</p>		<p>Therapieerfolges nachgewiesen haben. In Bezug auf die Immuntherapie liegen aktuell die Ergebnisse von zwei einarmigen Phase-II Studien vor, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin- ungeeignete Patienten überprüft haben. Dazu gehören die IMvigor 210-Studie, Kohorte 1 (NCT02108652) und die KEYNOTE 052-Studie (NCT02335424). Allerdings wurde in diesen Studien der PD-L1 Status als prädiktiver Marker nicht ausreichend überprüft, da hier kein prospektives, randomisiertes Phase-III Studiendesign vorliegt und</p>

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		<p>bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten) wurde die PD-L1-Expression mittels eines kombinierten Positivitäts-Scores (CPS) angegeben. Dieser berechnet sich aus der Zahl der PD-L1-exprimierenden Tumor- und Tumor-infiltrierenden Immunzellen bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen (Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Ein Ansprechen zeigte sich in beiden Studien unabhängig von einem CPS <10 oder ≥ 10, wobei in der Erstlinienbehandlung ein höherer Score mit einer besseren Ansprechrate vergesellschaftet war (Balar Lancet Oncol 2017) [958]. In der Keynote45Studie wirkte sich dagegen ein CPS ≥ 10 sowohl bei den Pembrolizumab- als</p>		<p>PD-L1 als prädiktivem Biomarker sowie die korrespondierenden klinischen Daten für Pembrolizumab beim Urothelkarzinom wie folgt Stellung nehmen.</p> <p>Die Stellungnahme ist im Kapitel 11.3 vollständig aufgeführt.</p>		<p>wissenschaftlich daher diese Frage nicht geklärt werden konnte. Es wurden zwar drei randomisierte, prospektive Phase-3 Studien durchgeführt mit abgeschlossener Rekrutierung, die auch den PD-L1 Status als prädiktiven Marker überprüfen, aber aktuell sind diese Studienergebnisse nur teilweise oder gar nicht publiziert. Erste Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, placebo-kontrollierten, dreiarmligen Phase-III Studie IMvigor130 (NCT02807636) mit insgesamt 1200 metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene Urothelkarzinom-Patienten wurden auf dem ESMO 2019 als Abstract publiziert (Enrique Grande,</p>

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		<p>auch bei den Chemotherapie-behandelten Patienten im Vergleich zur Gesamtkohorte eher negativ auf das Gesamtüberleben aus, hatte aber keinen Einfluss auf die Ansprechwahrscheinlichkeit des Checkpoint-Inhibitors (Bellmunt NEJM 2017) [959].</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der PD-L1-Expression sowie der uneinheitlichen, teils widersprüchlichen Ergebnisse ist die PD-L1 Expression derzeit noch kein geeigneter Biomarker zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine PD1-/PD-L1-gerichtete Therapie. Vor einer Nutzung im Alltag bedarf es einer Reihe konsequenter</p>				<p>abstract LBA14, ESMO 2019). Aussagen zum PD-L1 Status als prädiktiver Marker müssen aktuell mit Vorsicht diskutiert werden, da die Nachsorgezeit noch zu kurz ist und weitere Interims-Analysen frühestens auf dem GU-ASCO 2020 zu erwarten sind. Zu den randomisierten dreiarmligen Phase-III Studien MK- 3475-361/KEYNOTE-361 (NCT02853305) und DANUBE (NCT02516241) liegen bisher keine Studienergebnisse vor. Sobald die Primärpublikationen der drei oben genannten Studien vorliegen, kann die Leitliniengruppe das Thema „Prädiktive Biomarker“ erneut in die S3 Leitlinie</p>

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		<p>Bemühungen. So ist in Analogie zur Anwendung bei Lungentumoren zwischenzeitlich einer Harmonisierungsstudie des Einsatzes von 4 gängigen PD-L1-AK an Harnblasenkarzinomen erfolgt, der eine sehr gute Interobserverübereinstimmung und Vergleichbarkeit bei drei von 4 Antikörpern gezeigt hat [960]. Zum Thema PD-L1 Status bei metastasierten cisplatinungeeigneten Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie sind weitere Erläuterungen im Hintergrundtext 9.22. und 9.23. ausführlich beschrieben.</p> <p>Zusammenfassend muss daher festgehalten werden, dass zwar derzeit kein</p>				<p>aufnehmen und bearbeiten.</p> <p>Die Kommentatoren verweisen auf die Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zur Standardisierung und Harmonisierung der diagnostischen PD-L1 Testung. Insbesondere wird der erfolgreiche Ringversuch mit 154 Zentren bei der PD-L1 Testung beim NSCLC erwähnt. Der Hintergrundtext der S3-Leitlinie Konsultationsfassung verweist ebenfalls auf die erfolgreiche Harmonisierungsstudie beim NSCLC, allerdings wurde die direkte Übertragung auf das Urothelkarzinom eher kritisch gesehen. Solange kein prädiktiver PD-L1</p>

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		<p>sicherer Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag existiert, dass aber eine Harmonisierung der Antikörperanwendung erfolgreich war und tumorbiologisch das Potential eines Therapieansprechens unbedingt weiter verfolgt werden muss und die Pathologie mehr an die Möglichkeit auch einer sporadischen Instabilität bei urothelialen Tumoren denken sollte.</p>				<p>Marker für das Urothelkarzinom etabliert ist, können auch keine standardisierten Ringversuche akzeptiert werden. Daher lautete unser Fazit im Hintergrundtext: „Zusammenfassend muss daher festgehalten werden, dass zwar derzeit kein sicherer Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint- Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag existiert, dass aber eine Harmonisierung der Antikörperanwendung erfolgreich war und tumorbiologisch das Potential eines Therapieansprechens unbedingt weiterverfolgt werden muss und die</p>

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
						<p>Pathologie mehr an die Möglichkeit auch einer sporadischen Instabilität bei urothelialen Tumoren denken sollte.“ Die S3-Leitliniengruppe sieht den „medical need“ und wird daher das Thema „Prädiktive Marker“ bei der nächsten S3-Leitlinienüberarbeitung aufnehmen.</p>

5.2. Kommentare zu Hintergrundtexten

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
4	5.2.1.2 / S. 80	Mowatt et al analysierten für ihre Metaanalyse 56 Studien mit 22.260 Probanden; in der gepoolten Datenanalyse war die Sensitivität der Urinzytologie 44% (95% CI 38-51%), die Spezifität 96% (95% CI 94-98%) [243].	Neuer Absatz: Um die bekannte starke Abhängigkeit vom Untersucher der Urinzytologie sollten sich alle Untersucher an die Paris-Klassifikation halten, um damit zumindest eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu erreichen.	Literatur: Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DF, Rosenthal DL (2016) The Paris system for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology. Acta Cytol 60:185-197;. doi: 10.1007/s00292-017-0325-6. Savic S, Vlajnic T, Bubendorf L. [The Paris system for classification of urinary cytology]. Pathologe. 2017 Sep;38(5):451-462	Das Kapitel 5.2. Urinzytologie und diagnostischer Marker wird aktuell nicht überarbeitet. Der Vorschlag wird nicht akzeptiert.	Das Kapitel 5.2. Urinzytologie und diagnostischer Marker wurde nicht in der Version 2.01 überarbeitet. Die neue Version fokussierte nur auf die Systemtherapie des metastasierten Blasenkarzinoms. Es wird eine neue Abfrage zu Änderungswünschen der S3-Leitlinie an alle S3-Fachgruppen im Dezember 2019/Januar 2020 erfolgen. Nach Auswertung der Online-Fragebögen werden die einzelnen Kapitel identifiziert, die eine Überarbeitung erfordern.
5	5.2.1.3 / 5.2.1.4	Uringebundene molekulare Marker	Grundsätzlich sind besonders bei den Markern BTA stat, NMP22, UBC rapid sehr alte	Siehe vorgeschlagene Änderung	Das Kapitel 5.2. Urinzytologie und diagnostischer Marker wird aktuell nicht überarbeitet.	Das Kapitel 5.2. Urinzytologie und diagnostischer Marker wurde nicht in der Version 2.01

Nr.	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			Literaturstellen (etwa 10-18 Jahre alt) Grundlage der Diskussion. Diese alten Studien haben teilweise alte Testversionen zur Grundlage. Dieses Kapitel würde ich gerne überarbeiten und mit neuere Studienergebnissen untermauern.		Der Vorschlag wird nicht akzeptiert.	überarbeitet. Die neue Version fokussierte nur auf die Systemtherapie des metastasierten Blasenkarzinoms. Es wird eine neue Abfrage zu Änderungswünschen der S3-Leitlinie an alle S3-Fachgruppen im Dezember 2019/Januar 2020 erfolgen. Nach Auswertung der Online-Fragebögen werden die einzelnen Kapitel identifiziert, die eine Überarbeitung erfordern.

6. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitliniengruppe orientiert sich im Umgang mit Interessenkonflikten an den Vorgaben des AWMF-Regelwerks [1]. Für die Mitarbeit an der Leitlinie war die Offenlegung von Interessenkonflikten zwingend, erfolgte jedoch selbstverantwortlich. Für die Abfrage wurde das Formular nach Vorgabe der AWMF benutzt (Version 2018). Aufgrund der begrenzten Thematik (Immuntherapie) der Aktualisierung wurde nur Sachverhalte mit Bezug zu dieser Thematik erhoben (z.B. Verbindungen zu Herstellern). Interessenkonflikterklärungen wurden von der Leitliniengruppe inklusive der beiden Leitlinienkoordinatoren abgegeben.

Der Umgang mit Interessenskonflikten orientiert sich am festgelegten Verfahren im Rahmen der initialen Erstellung der Leitlinie (s. Leitlinienreport Version 1.0, Kapitel 5). Bei der Auswertung der Online-Abstimmungen wurden Sensitivitätsanalysen für die Gruppe von Personen mit einer finanziellen Beziehung (siehe Kapitel 11.1) zu den Herstellern der Immuntherapeutika vorgenommen. Änderungen der Zustimmungswerte ergaben sich nach Ausschluss der Personen mit solchen Beziehungen nicht. Eine detaillierte Auflistung aller abgegebenen Interessenkonflikte ist in Kapitel 11 dargestellt.

7. Verbreitung und Implementierung

Die Publikation der aktualisierten Leitlinie erfolgt primär über die Websites des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF. Darüber hinaus soll die aktualisierte Leitlinie über Kongresse und Fachzeitschriften bekannt gemacht werden. Eine Vorstellung auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2019 erfolgt. Weitere Kongresspräsentationen werden geplant (u.a. Deutscher Krebskongress 2020).

8. Evidenztabellen

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
Balar 2017 [2]	Multicenter single arm, (2-cohort) phase II study (IMvigor 210) 3	n=119 cisplatin- ineligible untreated patients with locally- advanced or metastatic urothelial carcinoma cancer (= 1. line treatment)	n=119 Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks		Primary endpoint: Independently confirmed objective response rate per RECIST v1.1 criterias Secondary endpoints: - response duration - progressin-free survival - overall survival - safety	Reason for discontinuation: - n=77 patients: disease progression - n=11 patients: adverse events - n=12 patient: withdrew of consent - n=2 patient: other reason Patient cohort: - n=83 patients (70%): renal impairment - n=24 patients (20%): ECOG 2 Objective response rate after 17,2 months: 23% (95% CI 16-31) Complete response: 9% (19 of 27 responses ongoing) Median response duration not reached.	Median follow-up of 17,2 months (0,2- 23,5). Cohort 2 is reported in Rosenberg et al. 2016, Lancet Small patient cohort. Funding: Roche

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						<p>Median progression-free survival of 2,7 months.</p> <p>Median overall survival of 15,9 months (95% CI 10,4 to not estimable).</p> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=114 patients (96%): adverse event - n=79 patients (66%): treatment related event (fatigue, diarrhoea, pruritus) - n=19 patients(16%): grade 3-4 treatment related event (most frequently fatigue) - n=41 patients (35%): adverse event leading to dose interruption - n=9 patients (8%): adverse event leading to treatment withdrawal - no patient received systemic non-corticosteroid immunomodulatory agent - n=36 patients received corticosteroids 	
Balar 2017 [3]	Multicenter single arm	n=370 cisplatin-ineligible	n=370		Primary endpoint: objective	<p>Reason for cisplatin ineligibility:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renal dysfunction: n=182 patients (49%) 	Median follow-up 5 months (IQR 3,0-8,6)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
	phase II study (Keynote- 052) 3	patients with advanced urothelial cancer with no previous therapy	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks		<p>response in all patients and by PD-L1 expression status according to RECIST v1.1</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Establish cutoff for PD-L1 strongly positive expression status - duration of response - overall survival - progression- free survival - safety - tolerability 	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG performance status 2: n=120 patients (32%) - ECOG performance status 2 and renal dysfunction: n=35 patients (9%) - Other reasons: n=33 patients (9%) <p>Objective response: n=89 patients (24%, 95% CI 20-29)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete response: n=17 patients (5%, 95% CI 3-7) - Partial response: n=72 patients (19%, 95% CI 16-24) <p>Response with PD-L1-expression cutoff of 10%: n=42 (of n=110) patients (38%, 95% CI 29-48)</p> <p>Median treatment time: 3 months (range 0,03-16)</p>	Funding: Merck

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						<p>Median duration of response: not reached (95% CI 9 months-not reached)</p> <p>Median progression-free survival: 2 months (95% CI 2-3 months)</p> <p>130 deaths were recorded, and 6 month overall survival was 67 % (95 % CI 62-73).</p> <p>Safety:</p> <p>Treatment-related adverse events: n=229 patients (62%)</p> <p>Treatment-related adverse events grade 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=8 patients: fatigue - n=5 patients: alkaline phosphatase increase - n=4 patients: colitis - n=4 patients: muscle weakness <p>Serious treatment-related adverse event: n=36 patients</p>	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						Death from treatment-related adverse event: n=1 patient	
Bellmunt 2017 [4]	Randomized multicentre phase III study (Keynote-045) 1++	n=542 patients with advanced urothelial cancer that recurred or progressed after platinum-based chemotherapy	n=270 Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks	n=272 Chemotherapy (=CTX) - Paclitaxel 175 mg/m ² (n=84), - Docetaxel 75 mg/m ² (n=84), - Vinflunine 320 mg/m ² (n=87), every 3 weeks	Primary endpoints: - overall survival - progression-free survival - in all patients - patients with tumour PD-L1 combined score of 10% or greater Secondary endpoints: - objective response rate - duration of confirmed response	Median overall survival for all patients of pembrolizumab vs. CTX: 10,3 months (95% CI 8,0-11,8) vs. 7,4 (95% CI 6,1 to 8,3) (HR 0,73; 95% CI 0,59-0,91, p=0,002) Median overall survival for patients with PD-L1 score >10% of pembrolizumab vs. CTX: 8,0 months (95% CI 5,0-12,3) vs. 5,2 (95% CI 4,0 to 7,4) (HR 0,57; 95% CI 0,37-0,88, p=0,005) Progression-free survival for all patients of pembrolizumab vs. CTX: 2,1 months (95% CI 2,0-2,2) vs. 3,3 months (95% CI 2,3-3,5) (HR 0,98; 95% CI 0,81-1,19, p=0,42) Progression-free survival for patients with PD-L1 score >10%: HR 0,89; 95% CI 0,61-1,28, p=0,24	Randomization: 1:1 Median time of follow-up: 14,1 months (range 9,9 to 22,1) Treatment assignment was not blinded Funding: Merck

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> - safety - in all patients - patients with tumour PD-L1 combined score of 10% or greater <p>Efficacy (assessed in the intention-to-treat population)</p> <p>Safety (assessed in the as-treated population)</p>	<p>Objective response rate of pembrolizumab vs. CTX: 21,1% (95% CI 16,4-26,5) vs. 11,4% (95% CI 7,9-15,8) p=0,001</p> <p>Median duration of response of pembrolizumab vs. CTX: not reached vs. 4,3 months</p> <p>Adverse events related to treatment of pembrolizumab vs. CTX: 60,9% vs. 90,2%</p> <p>Treatment-related events of grade 3-5 of pembrolizumab vs. CTX: 15,0% vs. 49,4%</p> <p>Treatment-related discontinuation of therapy of pembrolizumab vs. CTX: 5,6% vs. 11,0%</p>	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						Treatment-related adverse events of pembrolizumab: - Pruritus 19,5% - Fatigue 13,9% - Nausea 10,9%	
Rosenberg 2016 [5]	Multicenter single arm phase II study (IMvigor 211) 2+	n=310 patients with inoperable locally advanced (T4b, any N; or any T, N2-3) or metastatic (M1, Stage IV) urothelial carcinoma with disease progression after platinum- based chemotherapy	n=310 Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks		Primary endpoint: objective response Secondary endpoints: - duration of response - progression- free survival - overall survival - 12-months overall survival - safety	Objective response rate in all patients: 15% (95% CI 11-19) -> 5% (n=15) with complete response Objective response rate in IC1/2/3 group: 18% (95% CI 13-24) -> 6% (n=13) with complete response Objective response rate in IC 2/3 group: 26% (95% CI 18-36) -> 11% with complete response Median duration of reponse: not reached (range 2,0-13,7 months, censored values)	PD-L1 expression was prospectively assessed. Median follow-up of 11,7 months (range 0,2-15,2) Funding: Roche

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						<p>Median progression-free survival for all patients: 2,1 months (95% CI 2,1-2,1)</p> <p>Median overall survival in all patients: 7,9 months (95% CI 6,6-9,3)</p> <p>Median overall survival in IC 1/2/3 group: 8,8 months (95% CI 7,1-10,6)</p> <p>Median overall survival in IC 2/3 group: 11,4 months (95% CI 9,0-not estimated)</p> <p>12-months overall survival rate in all patients: 36% (95% CI 30-41)</p> <p>12-months overall survival rate in IC 1/2/3 group: 39% (95% CI 32-46)</p> <p>12-months overall survival rate in IC 2/3 group: 48% (95% CI 38-58)</p> <p>All cause, any grade adverse event: 97% of patients</p> <p>Grade 3-4 event: 55% of patients</p>	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						<p>Treatment-related adverse event of any grade: 69% of patients</p> <p>Treatment-related adverse events grade 3-4: 16% of patients</p> <p>Treatment-related serious adverse events: 11% of patients</p> <p>No treatment related deaths reported</p> <p>Immune-mediated adverse events of any grade: 7%</p> <p>Immune-mediated adverse events grade 3-4: 5%</p>	
Powles 2018 [6]	Randomized multicentre phase III study (IMvigor 211)	n=902 patients with platinum-treated locally advanced or metastatic	n=459 Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks	n=443 Chemotherapy (=CTX)	Primary endpoint: overall survival Secondary endpoints:	IC0: PD-L1 expression <1% IC1: PD-L1 expression 1%-5% IC2/3: PD-L1 expression >5% (n=234)	Randomization: 1:1 Median time of follow-up in ITT population: 17,3 months (range 0-24,5)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
	1++	urothelial carcinoma (n=931 patients in intention-to-treat population)		- Paclitaxel 175 mg/m ² (n=148), - Docetaxel 75 mg/m ² (n=53), - Vinflunine 320 mg/m ² (n=242), every 3 weeks	- objective response rate - progression-free survival - duration of response	Median overall survival in IC2/3 vs. CTX: 11,1 months (95% CI 8,6-15,5; n=116) vs. 10,6 months (95% CI 8,4-12,2; n=118) (HR 0,87, 95% CI 0,63-1,21), p=0,41 Progression-free survival in IC2/3 vs. CTX: 2,4 months vs. 4,2 Progression-free survival in Atezolizumab vs. CTX (ITT): 2,1 vs. 4,0 Objective response rate in IC2/3 vs. CTX: n=26 (23%) vs. 25 (21,6%) Objective response rate in Atezolizumab vs. CTX (ITT): n=62 (13,4%) vs. n=62 (13,4%) Median duration of response in IC2/3 vs. CTX: 15,9 months (95% CI 10,4-not estimateable) vs. 8,3 (95% CI 5,6-13,2) (HR 0,57, 95% CI 0,26-1,26)	Funding: Roche

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						<p>Median duration of response in Atezolizumab vs. CTX (ITT): 21,7 months (95% CI 13,0-21,7) vs. 7,4 (95% CI 6,1-10,3)</p> <p>Treatment-related adverse events any grade in IC2/3 vs. CTX:: n=85 (75%) vs. n=99 (88%)</p> <p>Treatment-related adverse events any grade Atezolizumab vs. CTX (ITT): n=319 (69%) vs. n=395 (89%)</p> <p>Treatment-related adverse events grade 3-4: n=91 (20%) vs. n=189 (43%)</p>	
Sharma 2017 [7]	Multicenter single arm phase II study (CheckMate 275)	n=270 patients with metastatic or surgically unresectable locally advanced urothelial carcinoma and progression or	n=270 Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks		<p>Primary endpoint: objective response</p> <ul style="list-style-type: none"> - in all patients - patients with tumour PD-L1 expression of 1% or greater 	<p>Reason for discontinuation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=144 patients (53%): disease progression - n=34 patients (13%): adverse events unrelated to treatment - n=14 patients (5%): study drug toxicity - n=9 patients (3%): request of patients for discontinuation 	<p>PD-L1 expression on tumour cells was determined at screening, but was not an eligibility criterion.</p> <p>Follow-up of 6 months.</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
	2+	recurrence after one platinum based regimen (n=265 patients included in activity analysis because for n=5 patients follow-up data is insufficient)			<ul style="list-style-type: none"> - patients with tumour PD-L1 expression of 5% or greater <p>Objective response was defined as: proportion of patients with best overall response of confirmed complete or partial response assessed by the blinded independent review committee</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression free survival 	<ul style="list-style-type: none"> - n=1 patient (<1%): withdrew of consent - n=1 patient (<1%): lost to follow-up - n=1 patient (<1%): poor or non-adherence <p>Confirmed objective response: n=52 patients (19,6%, CI 15,0-24,9)</p> <p>Complete response: n=6 (2%)</p> <p>Partial response: n=46 (17%)</p> <p>Median duration of response was not reached in the overall population. At the time of analysis, response was ongoing in n=40 patients (77%) of the 52 patients with confirmed response.</p> <p>Median progression free survival was 2,0 months (95% CI 1,87 - 2,63)</p>	<p>Moderate amount of patients included and moderate time of follow-up.</p> <p>Funding: BMS</p>

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> - overall survival - investigator assessed objective response -> each overall and by PD-L1 expression (> 1% and 5%) 	<p>Median overall survival in the overall population (at a median follow-up of 7,0 months) was 8,74 months (95% CI 6,05 to not reached)</p> <p>Median overall survival in the subgroup of patients with PD-L1 expression > 1% (at a median follow-up of 7,0 months) was 11,30 months (95% CI 6,05 to not reached)</p> <p>Median overall survival in the subgroup of patients with PD-L1 expression < 1% (at a median follow-up of 7,0 months) was 5,95 months (95% CI 6,05 to not reached).</p> <p>Of the 53 patients who died within 30 days of their last nivolumab dose, 39 (74%) died of disease progression. Of the 14 deaths not related to disease progression, 11 were attributed to other reasons and three were attributed by investigators to treatment, all of</p>	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkungen
						which occurred in patients with metastatic disease. One patient died of pneumonitis, one of acute respiratory failure, and one of cardiovascular failure.	

9. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	22
--	----

10. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht Auswahlprozess aktueller Kongresspublikationen	13
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	19
Tabelle 3: verwendete Empfehlungsgrade	20

11. Anlagen

11.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Teil 1 (direkte Interessen)

Person	Berater-tätigkeit	Advisory Board	Vorträge und Schulungen	(Co-) Autorenschaften	Forschungsvorhaben	Eigentum
Albers	Nein	Roche, Sanofi, Ferring	Nein	Sanofi	Nein	Nein
Bader	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Beyer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Beyersdorf	Bayer	Bayer	Bayer	Nein	Nein	nichts im Zusammenhang mit HB-Tumoren
Bokemeyer	Roche,MSD,BMS, Astra Zeneca,Merck	Roche,MSD,BMS, Astra Zeneca,Merck	Roche,MSD,BMS, Astra Zeneca,Merck	Nein	Roche,MSD, BMS	Nein
Bolenz	Nein	Roche	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein
Burger	Cepheid	MSD Sharp & Dohme GmbH	MSD Sharp & Dohme GmbH	Nein	Cepheid	Nein
Caspari	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
de Santis	Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD/Merck, Nova	Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD/Merck, Nova	Charite, Birmingham Queen Elizabeth Hospital	ja, siehe beiliegende Liste	ja, siehe beiliegende Liste	Nein

Person	Berater-tätigkeit	Advisory Board	Vorträge und Schulungen	(Co-) Autorenschaften	Forschungsvorhaben	Eigentum
	rtis,OncoGenex,Pfizer,Pierre-Fabre,Roche,Sandoz,Sanofi,Genzyme,Takeda	rtis,OncoGenex,Pfizer,Pierre-Fabre,Roche,Sandoz,Sanofi,Genzyme,Takeda				
Detken	Nein	Roche	Nein	Nein	Nein	Nein
de Witt	Pierre Fabre, Novartis, Boehringer	Roche,Promedice,NG-Akademie,Ipsen,Sanofi,Dailchi	Nein	Nein	Nein	Nein
Gakis	Nein	MSD	Pierre Fabre	Nein	Nein	Nein
Gärtner	Hersteller div. Opiode u. Koanalgetika:Teva,Cephalon,Pfizer,ProStrakan	Teva/Cephalon	Hersteller div. Opiode u. Koanalgetika:Teva,Cephalon,Pfizer,ProStrakan	0	Teva & 2AppPeople GmbH,BMBF	0
Golka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Göckel-Beining	Nein	Nein	Akademie der Urologen	Nein	Nein	Nein
Grimm	BMS,MSD,AstraZeneca	BMS,MSD,AstraZeneca	Pierre Fabrew, BMS, AstraZeneca	Nein	BMS	Nein

Person	Berater-tätigkeit	Advisory Board	Vorträge und Schulungen	(Co-) Autorenschaften	Forschungsvorhaben	Eigentum
Gruber	Hollister,Eakin, Coloplast	Donau Universität Krems	DUK, Diak. Inst. Dornstadt, DAA Kassel	Autor, Hrsg. Fachbuch Springer b(2017), div. Fachartikel	Nein	Nein
Gschwend	Nein	Roche;MSD,BMS, AstraZeneca,Pierre Fabre	Roche, MSD	Nein	Nein	Nein
Grünwald	BMS,MSD	Merck KGaA,Astra Zeneca,BMS,MSD ,Roche	Merck KGaA,Astra Zeneca,BMS,MSD ,Roche	Nein	TEMHEAD,BERAT, ELDERADO,MEDISARC,PREPARE,NIVOSWITCH	BMS,AstraZeneca ,MSD
Hakenberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hartmann	Roche,BMS,MSD	Roche,BMS,MSD	Roche,BMS	Nein	Roche	Nein
Hass	SWICA Krankenversicherung	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Henscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Knüchel-Clarke	DFG Krebshilfe Sonderstiftung	Roche, BMS	IAP	Nein	Roche-PAIR, Roche-Plack	Nein
Krause	Nein	Nein	Nein	Nein	Roche	Nein
Krege	BMS, Pierre Fabre	BMS,Pierre Fabre	AUO/AKO	verschiedene, siehe Anlage	siehe Anlage	Nein

Person	Berater-tätigkeit	Advisory Board	Vorträge und Schulungen	(Co-) Autorenschaften	Forschungsvorhaben	Eigentum
Kuczyk	Nein	IPSEN Pharma GmbH, Pfizer	BMS, Sqibb GmbH, Hexal, Janssen-Cilag	Nein	Roche, BMS, Squibb GmbH, Janssen-Cilag, Chiltern, Astellas, AstraZeneca, Medivition AG, Merck	Nein
Nawroth	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Niegisch	Roche, IMS Health AG	Roche, IMS Health AG	Roche, MEDAC, Pierre Fabre, MSD, AstraZeneca	IMS Helth AG	Roche, IMS Health AG, Bayer AG, AstraZeneca	Nein
Ohlmann	Nein	Nein	Roche, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein
Otto	Nein	Farco-Pharma	Nein	Diverse	ARGE-Studien	eigenes Patent
Ott	Nein	Nein	Elekta	Nein	Nein	Nein
Petrik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prott	Nein	Steuergruppe S3 LL Komplementärm edizin	Hochschullehrer der Uni Münster	Nein	Nein	Nein
Retz	BMS, MSD	Roche	BMS, Roche	Nein	Nein	Nein
Rick	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Person	Berater-tätigkeit	Advisory Board	Vorträge und Schulungen	(Co-) Autorenschaften	Forschungsvorhaben	Eigentum
Rödel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rübben	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwaibold	Nein	Nein	Pierre Fabre, BMS,MSD,Roche	Nein	Nein	Nein
Schwentner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Simons	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stenzl	Nein	Roche,BMS,Merck	Roche,MSD,BMS, Astra Zeneca,Pierre Fabre	Nein	Roche, MSD, BMS, AstraZeneca, Merck, Pierre Fabre	Nein
Stöckle	Nein	Nein	Nein	Nein	Janssen	keine
Thüroff	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weier	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weiß	Nein	Nein	Janssen Cilag,MerckSeron o,Varian medical Systems,Roche	CURVAC AG	Nein	Nein

11.2. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Teil 2 (indirekte Interessen)

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Albers	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bader	DGU, SWDGU, EAU, Mitglied der Dt. Kontinenzgesellschaft	Tumorchirurgie, Medikamentöse Tumorthherapie im urol. Fachgebiet	Tumorchirurgie, Medikamentöse Tumorthherapie im urolog. Fachgebiet	Nein	Nein	Nein
Beyer	Nein	verschiedene Publikationen, keine Leitlinien	Nein	Nein	Nein	Nein
Beyersdorf	Deutsche Röntgengesellschaft, Europ. Röntgengesell., Europ. Uroradiologen Gesell.,	Nein	Radiologie/Uroradiologie/Onkologie	AG-Uroradiologie/Onkologie	Nein	Nein
Bokemeyer	DKG, Vorstand der DGHO	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bolenz	BRIDGE Consortium e. V. Vorstandsmitglied (Beisitzer)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Burger	Leitlinienkommission der EAU	Invasives Harnblasenkarzinom	Uro-Onkologie	Nein	Nein	Nein
Caspari	keine	keine	keine	keine	keine	keine
de Santis	ASCO, ESMO, EAU, SIOG, ESOU, ÖGHO, AUO (Österreich), BUG	zahlreiche Publikationen, siehe beiliegender Liste	Uro-Onkologie	seit 012015, Uroonkologie	0	0
Detken	entfällt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
de Witt	DGHO,DKG,AIO, ASORS,ESMO,ASCO, DGIM	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gakis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gärtner	Deutsche Gesell. F. Palliativmedizin	Frühe pall. Care, Medikamenteninteraktionen, Therapiezielfindung, Patient reported outcomes	Spezialisierte stationäre Palliative Care	Studentische Lehre Universität Freiburg	Nein	Nein
Golka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Göckel-Beining	Berufsverband Deutscher Urologen, Leitlinienbeauftragter	Nein	Onkologische Urologie Operationen	Nein	Nein	Nein
Grimm	DGU, EAU	Themenbezug Leitlinie	Nein	Nein	Nein	Nein
Gruber	FgSKW e. V. Selm, Deutsche Kontinezgesellschaft, Deutsche Gesell. F. Qualität, Frankfurt, Dt. ILCO e. V. Bonn	Krankenpflege	Stomatherapie, Inkontinenz u. Wundversorgung, Qualitätsmanagement	Spez. Krankenpflege	Nein	Nein
Gschwend	DGU,AUO,EAU,UA	Blasen und Prostatakarzinom	Blasen und Prostatakarzinom	Leiter der AUO-AKO Intensivkurse Uroonkologie	Nein	Nein
Grünwald	DKG,Mitglied versch. Kommissionen, AIO,Sprecher	Systemtherapie RCC,STS,SCCHN	Nein	Nein	Nein	Nein
Hakenberg	DGU	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Hartmann	Nein	Pathologie u. Molekularpathologie des Urothelkarzinoms	Uropathologie, Schwerpunkt Urothelkarzinom	AUO/AKO Intensivkurs Weiterbildung Uropathologie IAP	Nein	Nein
Hass	DGHO, DKG, DGNU	Nein	ambulante Onkologie	Lehrtätigkeit Uni WÜ	Nein	Nein
Henscher	Deutscher Verband f. Physiotherapie (ZVK e. V.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Knüchel-Clarke	Deutsche Gesell. f. Pathologie, Akademie f. Pathologie, Berufsverband f. Pathologie	Uropathologie, Onkologie, Molekularurologie	Klinische Pathologie, Uropather Referenz	IAP-eigene Schulung Uropather Referenz	Nein	Nein
Krause	Präsident, Vorstandsmitglied Deutsche Gesell. F. Nuklearmedizin	Onkologie, Uroonkologie	Nein	Gesamtes Spektrum der diagnostischen u. therapeutischen Nuklearmedizin	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Krege	DGU,BDU,AKO,DKG,AUO,EAU,AUA	Teilnahme an klun. Studien zum NCA,BCA,PCA und Hodenkarzinom	UroonkologiePlastisch-Rekonstruktive Urologie	Referentin bei AUO-AKO Fortbildungen	Nein	Nein
Kuczyk	Nein	Nein	Urologische Onkologie, NCA	Leitliniengruppe RCC, S-3 Leitlinie BCA	Nein	Nein
Nawroth	Nein	Präklinische Forschung auf dem Gebiet des Blasen- und Prostatakarzinom	Nein	Vorlesung TUM, Molekulare Pathologie des Blasenkarzinoms , workshop an der "graduate School" der TUM, Benutzung von Lentiviren und Adenoviren im Labor	Nein	Nein
Niegisch	IABC,DGU,ASCO,DKG,AUO,EACR,EAU	Diagnostik u. Therapie des BCA; klinische u. Präklinische Forschung	Nein	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Ohlmann	DKG, DGU	Urothelkarzinom, Prostatakarzinom	Urologie, Urologische Onkologie	Nein	Nein	Nein
Otto	Erster Vorsitzender des Arbeitskreises f. d. Rehabilitation urulog. Und neph. Erkrankungen in d. DGU, Gründungsmitglied d. Arbeitskreises Urogeriatrie der Deutschen Gesell. f. Urologie, Wiss. Berater mehrerer Arbeitskreise d. Deut. Gesell. F. Urologie; Mitglied d. Arbeitskreises Schmerztherapie /Supportivtherapie/Palliativmedizi	Uroonkologie, Neurologie, Urogeriatrie	Nein	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
	<p>n/Lebensqualität d. DGU; Mitglied in d. Experten-Kommission zur Erstellung von interdisziplinären Leitlinien d. Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose u. Therapien d. verschied. Studien des PCA, Mitglied i. d. ExpertenKommission zur erstell. v. interdisziplinären LL d. Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie u. Nachsorge d. Harnblasenkarzinoms; Mitglied i. d. Experten-Kommission z. Erstellung v.</p>					

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
	interdisziplinäre n LL d. Qualität S3 zur Diagnose, Therapie u. Nachsorge d. Keomzelltumoren d. Hodens; Mitglied des wiss. Beirates d. Zeitschrift "Der Urologe" der DGU					
Ott	DEGRO, Berufsverband der DT. Strahlentherapeuten, European Society of Hyperthermic Oncology, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Atzelsberger Kreis	Funktionserhalt, multimodale Therapie, Adaptive Strahlentherapie	Das gesamte Spektrum der Radioonkologie	Nein	Nein	Nein
Petrik	ShB	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prott	Vorsitzender d. BVOST	Mitautorenschaft im Rahmen der PRIO	Praxisleitung	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Retz	IABC	Nein	Uroonkologie, (BCA, HCC,PC)	Nein	Nein	Nein
Rick	DGHO,DKG,ESMO,ASCO	Publikation zur Reha	Patientenversorgung	Nein	Nein	Nein
Rödel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rübben	DGU, BDU	Blasenkarzinom	Uroonkologie	Nein	Nein	Nein
Schwaibold	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwentner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Simons	Mitglied Fachgesellschaft Stoma Kontinenz Wunde e. V.	Nein	Patientenversorgung bzgl. Stoma Kontinenz Wunde	Nein	Nein	Nein
Stenzl	Nein	ICUD Guidlines muscle invasive bladder cancer	Onko-Urologie	Nein	Nein	Nein
Stöckle	Nur Fachgesellschaften	Onkologie, Nierentransplantation	Onkologie, Nierentransplantation	keine	keine	keine
Thüroff	DGU	Gynokologische Urologie, Uro-Onkologie (Blasenkarzinom)	Uro-Onkochirurgie (Zystektomie, Harnableitung)	Nein	Nein	Nein

Leitlinienmitarbeiter	Mitgliedschaft	Wiss. Schwerpunkt	Klinischer Schwerpunkt	Federf. Beteiligung Fortbild. etc.	Persönliche Beziehung	Andere Aspekte
Weier	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weiß	DEGRO, ASTRO,DKG,ESTRO,BVDST,Verein Heilen fördern e. V.	Harnblasenkarzinom,Kopf-Hals Tumore, Gastrointestinale Tumore, Schwerpunkt Rektumkarzinom	Radioonkologie, multimodale Therapieansätze	Nein	Nein	Nein

11.3. **Stellungnahme zur Konsultationsfassung 2.01**

Entwurf Stellungnahme zu den Biomarker Ausführungen in der Konsultationsfassung der S3 Leitlinie Urothelkarzinom

Die Ausführung in der Konsultationsfassung der S3 Leitlinie Urothelkarzinom zu PD-L1 als Biomarker für die Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag mit dem Wortlaut „Aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der PD-L1-Expression sowie der uneinheitlichen, teils widersprüchlichen Ergebnisse ist die PD-L1 Expression derzeit noch kein geeigneter Biomarker zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine PD1-/PD-L1gerichtete Therapie (Seite 229 – 230 der Konsultationsfassung)“ sowie zu der Empfehlung „Aktuell existieren keine verlässlichen Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer CheckpointInhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag“ (Seite 225 der Konsultationsfassung) sind für uns etwas unverständlich und sollten auf Basis der vorhandenen Daten weiter diskutiert werden. Aus diesem Grund möchten wir gerne zur Validität der Methodik der PD-L1 Bestimmung beim Urothelkarzinom sowie zur Validität von PD-L1 als prädiktivem Biomarker sowie die korrespondierenden klinischen Daten für Pembrolizumab beim Urothelkarzinom wie folgt Stellung nehmen.

Methodische Validität von PD-L1 als Biomarker für Checkpoint Inhibitoren, insbesondere Urothelkarzinom

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC), die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene nutzt. Die PD-L1 Expression wird beim Urothelkarzinom entweder als Flächenanteil PD-L1 positiver Immunzellen an der Gesamttumorschnittfläche (= IC Flächenscore bei Atezolizumab) oder als Anzahl der PD-L1 positiven Immun- und Tumorzellen im Verhältnis zur Gesamtzahl der viablen Tumorzellen im Tumorschnitt multipliziert mit 100 (= Combined Positive Score, CPS, bei Pembrolizumab) angegeben (1, 2).

Für das Urothelkarzinom befinden sich verschiedene Wirkstoffe gegen PD-1 (Programmed Cell Death 1) bzw. PD-L1 in fortgeschrittenen klinischen Studien oder sind bereits zugelassen. Für alle Wirkstoffe wird der prädiktive Wert von PD-L1 mittels IHC untersucht. Historisch bedingt gibt es für jede

Substanz verschiedene Beurteilungskriterien für die PD-L1-Positivität (sog. Cut-Offs) einer Tumorprobe und entsprechend verschiedene immunhistochemische, diagnostische Primärantikörper gegen PD-L1 (1, 2)

Die Entwicklung verschiedener diagnostischer Primärantikörper und Möglichkeiten für PD-L1 Testsysteme (Test-Kit oder sog. Lab-Developed Tests [LDT]), sowie die verschiedenen Cut-Offs haben zu verstärkten Bestrebungen nach Standardisierung und Harmonisierung der diagnostischen PD-L1-Testung geführt. Insbesondere ist hier die Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zu nennen, die als erste wissenschaftliche Gruppe Daten zur Harmonisierung der PD-L1-Testung beim NSCLC veröffentlichen konnte (3). Es konnte gezeigt werden, dass eine verlässliche, vergleichbare und standardisierte Testung unabhängig vom verwendeten diagnostischen Primärantikörper gegen PD-L1 (mit

Ausnahme des Antikörpers mit der Kennung SP-142) und Testsystem (Test-Kit oder LDT) möglich ist (4). Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für groß angelegte Ringversuche für die Zertifizierung pathologischer Labore für die PD-L1-Testung in Deutschland. Mit aktuell 154 zertifizierten pathologischen Zentren ist eine zeitnahe qualitativ hochwertige, standardisierte und deutschlandweit etablierte PD-L1-Testung durch diagnostische Primärantikörper beim NSCLC gewährleistet. Die zertifizierten Zentren sind öffentlich unter folgendem Link einsehbar: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map.

FAZIT: Die PD-L1 Testung ist somit grundsätzlich auf Basis des NSCLC deutschlandweit hochqualitativ gewährleistet.

Entsprechend liegen bereits Daten zur Vergleichbarkeit der Tumor- und Immunzell PD-L1 Detektion sowie zur Interobserverübereinstimmung der in klinischen Studien verwendeten diagnostischen PDL1 Primärantikörper (22C3, 28-8, SP-263 und SP-142) vor. In zwei unabhängigen Studien konnte eine sehr gute Interobserverübereinstimmung und Vergleichbarkeit bei drei von 4 Antikörpern gezeigt werden. Lediglich der diagnostische Antikörper SP-142 weist eine deutliche Schwäche für die PD-L1 Detektion auf Tumorzellen, teilweise auch auf Immunzellen auf, was zu einer Missklassifikation von Tumorproben führen kann. Dies konnte bereits in den entsprechenden Studien zum NSCLC gezeigt werden. Auch für die PD-L1 Testung wurde kürzlich ein erster großer Ringversuch (QuiP Ringversuch) für die Zertifizierung pathologischer Labore für die PD-L1-Testung in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse sind noch bei der QuiP, bekannt ist jedoch bereits, dass nur 4 von 82 Teilnehmern mit dem Antikörper SP-142 arbeiten, was auf eine gute Penetration des Wissens um die Schwäche dieses Antikörpers in der pathologischen Community schließen lässt.

FAZIT: Für die unterschiedlichen Methoden zur PD-L1 Bestimmung konnten in den entsprechenden

Untersuchungen sowie im ersten Ringversuch keine uneinheitlichen sowie widersprüchliche Ergebnisse gezeigt werden, diese sind sogar vergleichbar zu den bereits bekannten Ergebnissen zu dieser Thematik beim NSCLC. Von der Methodik kann daher nicht auf einen ungeeigneten Biomarker zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit gesprochen werden.

Klinische Validierung von PD-L1 als prädiktiver Biomarker für Pembrolizumab mit dem CPS (Combined Positive Score) Auswertalgorithmus und einem Cut Off von ≥ 10

Der prädiktive Wert der PD-L1 Expression für den therapeutischen Nutzen von Pembrolizumab konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden (5). Entsprechend verschiedener Tumorbiologien kann dabei die Expression von PD-L1 auf verschiedenen Zelltypen (Immun- und/oder Tumorzellen) maßgeblich für den prädiktiven Wert sein. Die Identifikation der für die jeweilige Tumorart maßgeblichen PD-L1 exprimierenden Zelltypen erfolgte durch systematische

Korrelation der PD-L1 Expression separat für Tumorzellen und Tumor- plus Immunzellen mit dem

Ansprechen auf Pembrolizumab Therapie in frühen Studien (Phase I). So konnte für das

Urothelkarzinom der höchste prädiktive Wert für das Ansprechen auf eine Pembrolizumab Therapie gezeigt werden, wenn die Expression auf Tumor- und Immunzellen zusammengenommen wurde. Der für Pembrolizumab entwickelte Auswertalgorithmus ist,

wie oben bereits beschrieben, der Combined Positive Score (CPS) unter Angabe der PD-L1 Expression auf Tumor- und Immunzellen als

Zahlenwert. Diese erste Analysen zum prädiktiven Wert von PD-L1 beim Urothelkarzinom mit dem CPS Score erfolgten bereits auf den Daten einer Phase I Studie (Keynote 012 Studie) (6), entsprechend wurde in den Folgestudien beim Urothelkarzinom mit dem CPS weitergearbeitet.

Neben der Festlegung des optimalen Auswertalgorithmus ist die Definition eines Schwellenwertes (Cut Offs) maßgeblich, um den PD-L1 Wert zu ermitteln, der mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie mit Pembrolizumab beim Urothelkarzinom vergesellschaftet ist. Die Bestimmung des Cut Offs beim Urothelkarzinom erfolgte unter höchsten wissenschaftlichen

Ansprüchen retrospektiv auf Basis der Daten aus der KN052 Studie durch so genannte Receiver

Operating Characteristics (= ROC -Grenzwertoptimierungskurve), einer Standardmethode zur Bestimmung von dem Wert, an dem ein Ergebnis von „true positive“ (= PD-L1 positive Zellen und klinische Response) in „false positiv“ (= PD-L1 positive Zellen aber kein klinischer Response) übergeht (7). Für die immunhistochemische Bestimmung des PD-L1 Wertes für die Cut Point Bestimmung für

Pembrolizumab wurde der 22C3 PD-L1 Test Assay verwendet. Anhand einer Trainingsgruppe mit 96 Patienten und einer Validierungsgruppe mit 265 Patienten konnte aus der Korrelation von PD-L1 Expression und Ansprechraten mittels der ROC Analysen ein Cut Off von $CPS \geq 10$ als mit dem höchsten prädiktiven Wert für das Ansprechen auf Pembrolizumab identifiziert werden. Ziel war es nicht einen Cut Point zu ermitteln der alle Patienten mit einem möglichen Nutzen identifiziert, sondern einen, der die höchste Aussicht auf Erfolg für eine möglichst große Patientengruppe verspricht.

FAZIT: Anhand von sehr sorgfältigen, hoch wissenschaftlichen sowie hochrangig publizierten Analysen wurde PD-L1 als klinischer Biomarker sowie der Schwellenwert von $CPS \geq 10$ für Pembrolizumab beim Urothelkarzinom validiert.

Translation des prädiktiven Wertes von PD-L1 mit einem CPS von ≥ 10 in die klinischen Daten

Entscheidend für die Anwendung von Pembrolizumab bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom ist seit Änderung der Zulassung in der Erstlinienbehandlung im Mai 2018 die PD-L1 Expression mit $CPS \geq 10$.

Die klinische Rationale für den CPS Cut Off von ≥ 10 beim Urothelkarzinom für Pembrolizumab sind die weiterführenden klinischen Untersuchungen der Zulassungsstudie KEYNOTE-052. Diese wurden auf dem ASCO 2018 mit einer Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (Cutoff am 30.11.2017) vorgestellt (8).

Die multizentrische, einarmige, unverblindete Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen als Monotherapie bei Patienten (n=370) mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom in der Erstlinie, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet waren (9).

Primärer Studienendpunkt war die Gesamtansprechraten (ORR), die mittels BICR (Blinded Independent Central Review; unabhängige zentrale radiologische Befundung) gemäß

RECIST-Kriterien 1.1 bewertet wurde. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war im Rahmen der KEYNOTE-052-Studie ein sekundärer Endpunkt. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben sowie die Verträglichkeit (9).

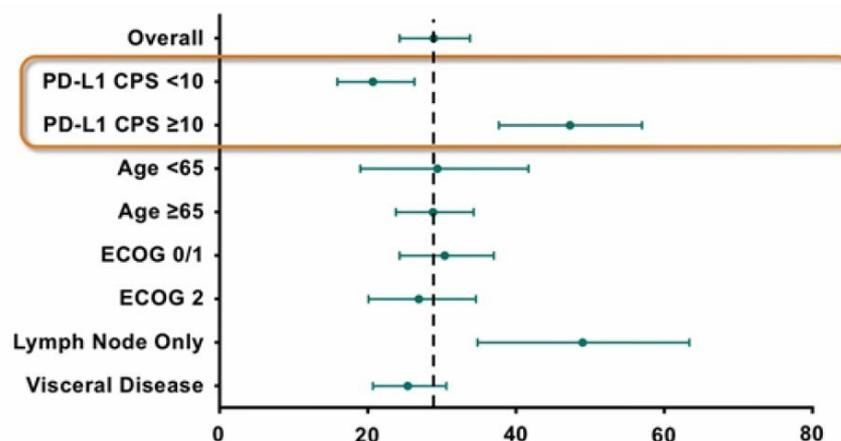
Die weitergehenden klinischen Untersuchungen der KEYNOTE-052 basierend auf dem Datenschnitt am 30. November 2017 zeigten, dass Cisplatin-ungeeignete Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, deren Tumore einen kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 für PD-L1 aufwiesen (n=110), besser von einer Behandlung mit Pembrolizumab durch eine bessere Ansprechrates und längerem Gesamtüberleben profitierten (8).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten zeigten Patienten mit einem CPS ≥ 10 (n=110) mit 47,3 % (95 %-KI: 38 – 57) ein deutlich höheres Ansprechen auf die Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu 29% (95 %-KI: 24,3 – 33,8) in der Gesamtstudienpopulation (8). Patienten mit einem CPS < 10 hatten dahingegen lediglich eine objektive Ansprechrates von 20% (95 %-KI:16 – 26) und somit ein deutlich niedrigeres Ansprechen auf die Behandlung mit Pembrolizumab (9).

Ansprechrates in der Gesamtstudienpopulation

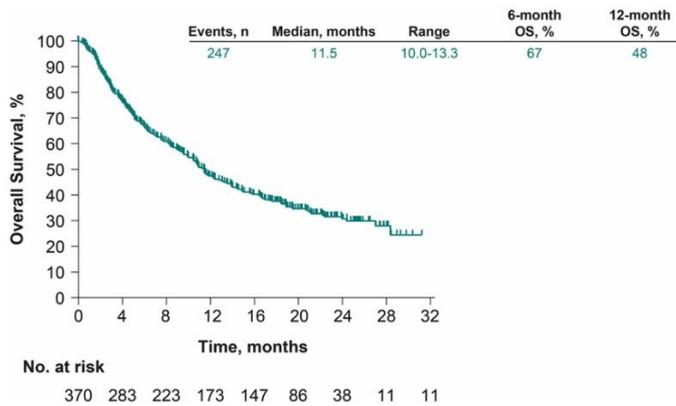
	n	% (95% CI)
Objective response rate	107	29 (24.3-33.8) 8 (5.5-11.4)
Complete response	30	77
Partial response		21 (16.8-25.3)

Ansprechrates nach Subgruppen



Für Patienten, deren Tumore einen PD-L1 CPS ≥ 10 aufwiesen, betrug das mediane OS 18,5 Monate (95 % KI: 12,2 – NE Monate) (8) mit einer 12-Monats-OS-Rate von 61 % (9) im Vergleich zu einem medianen Gesamtüberleben von 11,5 Monate (95 % KI: 7,8 – 11,6 Monate) (8) und einer 12-Monats-OS-Rate von 47% (9) in der Gesamtstudienpopulation. Bei Patienten mit einem CPS < 10 betrug das mediane OS lediglich 10 Monate (95 % KI: 7,8 – 11,6 Monate) (8) und die 12-Monats-Gesamtüberlebensrate 41% (9).

medianes Gesamtüberleben in der Gesamtstudienpopulation



medianes Gesamtüberleben nach Subgruppen

	N	Events, n (%)	Median OS (95% CI), months
All patients	370	247 (66.8)	11.5 (10.0-13.3)
PD-L1 subgroup			
PD-L1 CPS <10	251	186 (74.1)	10.0 (7.8-11.6)
PD-L1 CPS ≥10	110	57 (51.8)	18.5 (12.2-NR)
Age			
<65 years	68	41 (60.3)	15.7 (6.9-NR)
≥65 years	302	206 (68.2)	11.9 (9.7-12.8)
ECOG performance status			
0/1	214	134 (62.6)	13.1 (11.0-16.8)
2	156	113 (72.4)	9.7 (5.7-11.6)
Metastases location			
Lymph node only	51	22 (43.1)	NR (12.4-NR)
Visceral disease	315	223 (70.8)	10.8 (9.0-11.8)

Zusammenfassend bestätigen die hoch wissenschaftlichen und publizierten weiterführenden klinischen Daten den Stellenwert von PD-L1 als verlässlichen, prädiktiven Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Immuntherapie. Ein CPS ≥ 10 wirkte sich bei den mit Pembrolizumab behandelten Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet waren, positiv auf die Ansprechraten und das Gesamtüberleben aus.

Dies scheint sich auch in der derzeit laufenden klinischen Phase III Studie KEYNOTE-361 zu bestätigen. KEYNOTE-361 ist eine noch rekrutierende, randomisierte, kontrollierte, offene, klinische Phase III Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierte(r) Kombinationstherapie versus Chemotherapie als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Die vorläufigen Daten aus einem frühen Review der KEYNOTE-361 zeigen ein verringertes Überleben unter Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Standard-Chemotherapie, wenn Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren eine schwache PD-L1 Expression (CPS <10) aufwiesen, angewendet wurde.

Infolgedessen wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab auf Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom und einem positiven PD-L1 Status (CPS ≥ 10), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, eingeschränkt.

Basierend auf einer Empfehlung des externen „Data Monitoring Committee“ (DMC) am 21. Februar 2018 hat MSD die Aufnahme von Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS<10 exprimieren, in den Pembrolizumab-Monotherapiearm gestoppt. Der Pembrolizumab-Monotherapiearm bleibt ausschließlich für Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS≥10 exprimieren, offen (10).

Dies könnte ein weiterer Hinweis sein, der den prädiktiven Wert von PD-L1 beim Urothelkarzinom mit dem CPS 10 unterstreicht.

1. Dako Denmark A/S, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Interpretation Manual, Urothelial Carcinoma, *Version 05.09.2017*
2. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Urothelial Carcinoma
3. Scheel et al. *Modern Pathology* doi:10.1038/modpathol.2016.117.
4. Scheel et al. *Histopathology* 2017 doi: 10.1111/his.13375.
5. Gong et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2018) 6:8 DOI 10.1186/s40425-018-0316-z
6. Plimack et al. *Lancet Oncology* 2017, Published Online January 9, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30007-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30007-4)
7. Balar et al. *Lancet Oncol* 2017 Published Online September 26, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
8. Vuky J *et al.* Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). ASCO Annual Meeting 2018. Oral Presentation and Poster 4524. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4524). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4524.
9. Fachinformation_KEYTRUDA_Stand September 2019
10. Rote Hand Brief KEYTRUDA Juni 2018

12. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
2. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
3. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485>
4. Bellmunt, J., et al., *Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(11): p. 1015-1026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>
5. Rosenberg, J.E., et al., *Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10031): p. 1909-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>
6. Powles, T., et al., *Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet*, 2018. **391**(10122): p. 748-757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>
7. Sharma, P., et al., *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(3): p. 312-322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>

Versions-Nummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	11/1999
Überarbeitung von:	03/2020
Nächste Überprüfung geplant:	09/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

13.10.2021: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 1.7.2022