

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. Januar 2018

**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab  
(neues Anwendungsgebiet, Urothelkarzinom)**

veröffentlicht am 2. Januar 2018

Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314

IQWiG Bericht Nr. 574 und 575

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das dritte Verfahren zu Immuncheckpoint-Inhibitoren, das erste Verfahren zu einem PD-L1-Inhibitor. Der G-BA hat zwei übergeordnete Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, innerhalb der zweiten Subgruppe zwei weitere Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen, insgesamt aber recht ähnlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet		Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie	Frührezidiv ( $\leq 6$ Monate)	Vinflunin	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
	Spätrezidiv ( $> 6-12$ Monate)	Vinflunin oder erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie				

Unsere Anmerkungen sind:

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom sind gering, die Überlebenszeit ist kurz.
- In der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, führt Atezolizumab in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie zu einer medianen Überlebenszeit von 15,9 Monaten. Dies ist länger als in historischen Chemotherapie-Vergleichen. Mangels größerer, randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Atezolizumab in dieser Indikation nicht quantifizierbar.
- In der Zweitlinientherapie gilt eine Monochemotherapie als Standard, in Deutschland Vinflunin aufgrund der Zulassungsbestimmungen.
  - Atezolizumab führt gegenüber Vinflunin nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Ansprechraten. Patienten mit gutem Ansprechen haben eine lange Remissionsdauer. Im Vergleich mit weiteren Therapieoptionen einschl. Taxanen führt Atezolizumab zu einer leichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,85; Median 0,6 Monate).
  - Die Verträglichkeit von Atezolizumab ist deutlich besser als die Verträglichkeit von Vinflunin oder anderer Chemotherapie.

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie, zum Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind größere und direkt vergleichende Studien erforderlich.

## 2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.

## 3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumortherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.

Für die **Erstlinientherapie** gelten neben einem schlechten Allgemeinzustand, gemessen als Karnofsky Performance Status <80, viszerale Metastasen inklusive der Knochenmetastasen als prognostisch ungünstige Faktoren in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit [4].

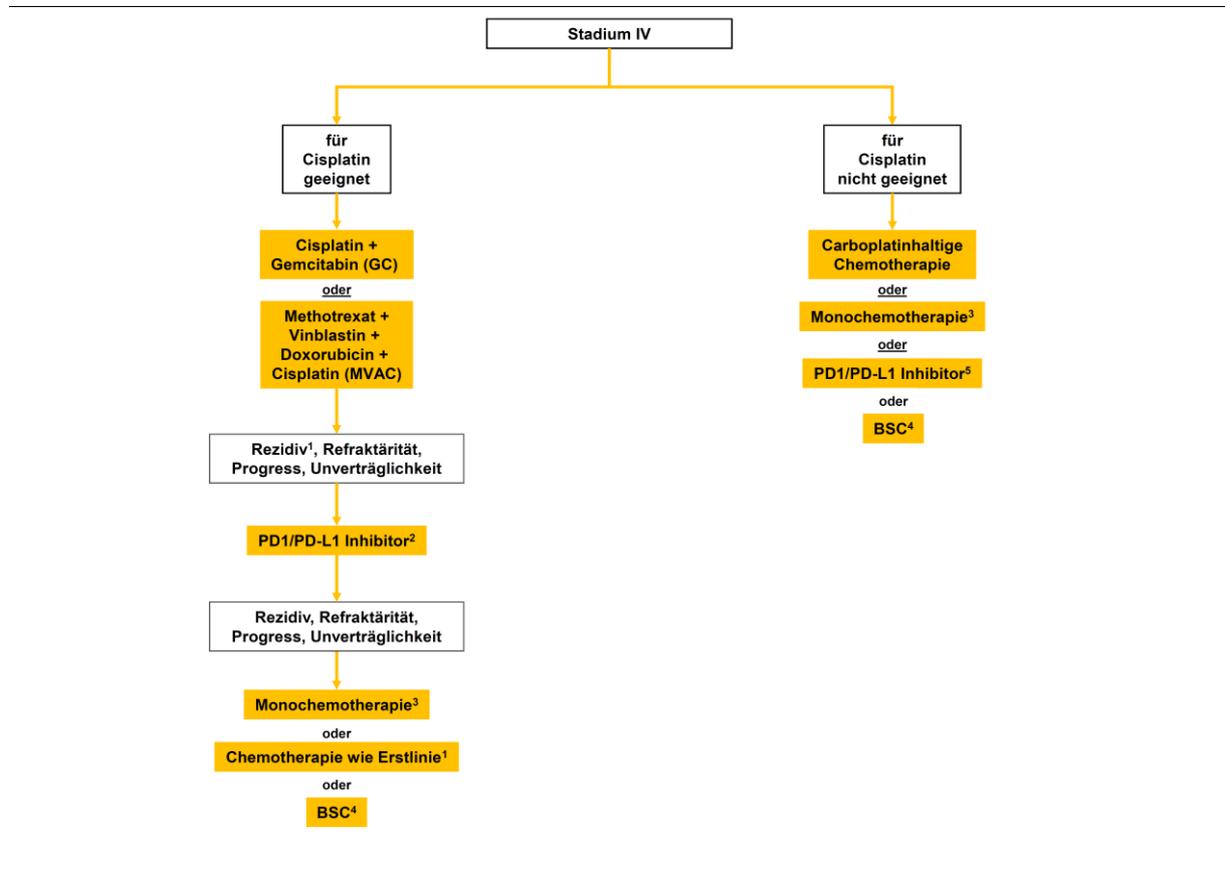
Das mediane Überleben beträgt bei Abwesenheit beider Prognosefaktoren ca. 33 Monate bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie [5] und 9-12 Monate bei den Patienten, die nicht fit für diese Therapie sind [6], während diese bei Anwesenheit der Risikofaktoren ca. 10 Monate, respektive 5,5 Monate beträgt. Da Patienten ohne eine Chemotherapie im Mittel 3-6 Monate überlebt haben [7], sollte diesen Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn ihr Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen dies zulassen. MVAC als die ältere Therapie, HD-MVAC und Cisplatin/Gemcitabin sind ungefähr gleich wirksam. Weniger toxisch ist Cisplatin/Gemcitabin, gefolgt von MVAC. Eine höhere Dosisintensität von Cisplatin/Gemcitabin oder eine Dreierkombination z.B. mit Paclitaxel führt zu höheren Remissionsraten, höherer Toxizität, aber nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit [8].

Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [6, 9, 10]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.

Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes (ECOG  $\geq 2$ ) oder der Komorbiditäten weder eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie noch eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie möglich ist, kann eine Monochemotherapie z.B. mit Carboplatin oder Gemcitabin gegeben werden [3].

In der **Zweitlinientherapie** richtet sich die Wahl der Medikamente auch nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll. In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, identifiziert [11]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren. Taxane werden ebenfalls (in den USA bevorzugt) eingesetzt. In einer aktuellen Studie zu Docetaxel lag die Remissionsrate bei 14%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 2,8 Monate [12].

**Abbildung 1: Medikamentöse Tumortherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms**



<sup>1</sup> PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab

<sup>2</sup> Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel

<sup>3</sup> nach einer Remissionsdauer >6 Monate

<sup>4</sup> PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab

<sup>5</sup> BSC – Best Supportive Care

Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom**

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Balar 2017a IMvigor 210 [13]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet	-	Atezolizumab	119	23 <sup>5</sup>	2,7	15,9
O'Donnell 2017	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0

Keynote-052 [14]							
Sharma 2016 Checkmate 032 [15]	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 <sup>5</sup>	2,8	10,2
Sharma 2017, Checkmate 275 [16]	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6
Bellmunt 2017, Keynote 045 [17]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,4 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,98 <sup>6</sup> n. s. <sup>7</sup>	7,4 vs 10,3 0,73 p = 0,002
Powels 2017 [18] IMvigor211	Zweitlinie	Vinflunin	Atezolizumab	504	16,2 vs 12,5	4,1 vs 2,1 n. s.	8,3 vs 9,2 n. s.
Powels 2017 [18] IMvigor211	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Atezolizumab	931	13,4 vs 13,4	4,0 vs 2,1 0,98 <sup>6</sup> n. s. <sup>7</sup>	8,0 vs 8,6 0,85 p = 0,0378
Apolo 2017 [19]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7
Powles, 2017 [20]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> Hazard Ratio für neue Therapie; <sup>7</sup> n.s. – nicht signifikant;

Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel für das fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms**

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		
		EMA		FDA
		Zweitlinie	Erstlinie, für Platin nicht geeignet	
PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X
	Pembrolizumab	X	X	X
PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X
	Avelumab			X
	Durvalumab			X

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.

## **4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab**

### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**

Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.

Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.

Nachfolgend werden die Daten für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten jeweils unter „I.“, die für platinbasiert vorbehandelte Patienten jeweils unter „II.“ subsummiert.

### **4. 2. Studien**

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind

- I. die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie IMvigor210 (Erstlinie); an der Studie waren 3 deutsche Zentren beteiligt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates.
- II. die randomisierte, offene Phase III-Studie IMvigor211. 14 deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Taxanen in Deutschland wird die Studie in zwei Analysen ausgewertet:
  - a. Atezolizumab versus Vinflunin mit 502 Patienten
  - b. Atezolizumab versus Chemotherapie mit allen 931 Patienten

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]. Primärer Endpunkt beider Studien war die Ansprechrates.

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom.

- I. Die mediane Überlebenszeit unter Atezolizumab lag bei 15,9 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleich mit Carboplatin / Gemcitabin.
- II. Im randomisierten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin, allerdings ein kleiner und statistisch signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der Gesamt-Chemotherapie-Gruppe (Hazard Ratio 0,85; Median 0,6 Monate). In den Kaplan-Meier-Plots liegen die Überlebenskurven für Atezolizumab ab dem 6. Monat konstant oberhalb der Chemotherapie und divergieren stärker nach etwa 20 Monaten. Switching (Crossover) zwischen den beiden Armen war nicht erlaubt. Die Postprogressionstherapie ist nicht dokumentiert, auch nicht der mögliche Einsatz von anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

- I. Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von IMvigor210. Die Remissionsrate lag bei 23%, die Rate kompletter Remissionen bei 9%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,7 Monate.
- II. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde durch Atezolizumab gegenüber Vinflunin oder anderer Chemotherapie nicht verlängert.

#### **4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie IMvigor211 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Bei den krankheitsbezogenen Parametern ergaben sich Hinweise auf Unterschiede zugunsten Atezolizumab gegenüber Chemotherapie bei Fatigue und Schlaflosigkeit.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Zur Auswertung der Nebenwirkungen stützen wir uns auf die Studie IMvigor211. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 57,1% der Patienten im Atezolizumab-Arm und 67,8% der Patienten im Vinflunin-Arm auf. In der Gesamtstudie brachen 3% der Patienten im Atezolizumab-gegenüber 14% der Patienten im Chemotherapie-Arm ab, im Vergleich von Atezolizumab gegenüber Vinflunin waren es 8,9% vs 15,7%. Häufigste Nebenwirkungen unter Atezolizumab war Fatigue.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Die beiden Berichte des IQWiG sind ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien. Der Bericht zur Zweitlinientherapie identifiziert vor allem die Reduktion schwerer Nebenwirkungen gegenüber Vinflunin als Zusatznutzen von Atezolizumab.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

- I. Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms ist eine Platin-basierte Chemotherapie. Bei Patienten, die für eine solche Chemotherapie nicht geeignet sind, wird eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes empfohlen. Die Daten zu Atezolizumab zeigen in der nicht-randomisierten Phase-II-Studie IMVigor210 eine längere Überlebenszeit als erwartet. Die Verträglichkeit der Immuntherapie war gut. Mangels randomisierter Studien kann der Zusatznutzen von Atezolizumab nicht quantifiziert werden.
- II. Standard in der Zweitlinie war bisher eine Monochemotherapie. Aufgrund der Zulassungsbedingungen wird in Deutschland Vinflunin, in anderen Staaten häufig auch ein Taxan eingesetzt. Aus medizinischer Fachexperten-Sicht ist die Betrachtung der gesamten Chemotherapiegruppe relevant. Atezolizumab führt gegenüber Vinflunin nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Ansprechrate.

Im indirekten Vergleich mit Nivolumab und Pembrolizumab ist die mediane Überlebenszeit etwa gleich.

Wesentlicher Vorteil von Atezolizumab, wie der gesamten Substanzgruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegenüber Chemotherapie ist die bessere Verträglichkeit. Die Rate von immunvermittelten Nebenwirkungen scheint unter dem PD-L1-Inhibitor niedriger als unter den PD-1-Inhibitoren zu liegen.

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur

Quantifizierung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie, zum Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind größere und direkt vergleichende Studien erforderlich.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 17: 3173-3181, 1999. [DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173)
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 95:751-757, 2002. [DOI:10.1002/cncr.10762](https://doi.org/10.1002/cncr.10762)
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 30:191-199, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
7. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 61:1039-1047, 2012. [DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028)
8. Bellmunt J, von der Maase H, Mead H et al.: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 30:1107-1113, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.38.6979](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979)
9. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al.: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii40-48, 2014. [DOI:10.1093/annonc/mdu223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223)
10. Witjes AJ, Lebet T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Euro Urol* 71:462-475, 2017. [DOI:10.1016/j.eururo.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020)
11. Bellmunt, 2009 Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454-4461, 2009. [DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)
12. Petrylak DP et al.: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Ramucirumab-Improves-PFS-in-Patients-with-Platinum-Refractory-Advanced-Urothelial-Carcinoma>
13. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389:67-76, 2017. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
14. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol (Suppl)* 35:4502, 2017. [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.4502](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502)

15. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17:1590-1598, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
16. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312-322, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015-1026, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683)
18. Powles T, Duran I, van der Heijden MS 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* Dec 17, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)
19. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 35:2117-2124, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.6795](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795)
20. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 3:e172411, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Anja Lorch (Universitätsklinikum Düsseldorf, Konservative Urologische Onkologie, Düsseldorf), Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Urologie, Mannheim) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnert  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand