

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. Januar 2018

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

**Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet, Urothelkarzinom)**

veröffentlicht am 15. Dezember 2017
Vorgangsnummer 2017-09-15-D-311
IQWiG Bericht Nr. 568

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 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 Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das erste Verfahren eines PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitors in der Erstlinientherapie bei Cisplatin ungeeigneten Patienten und das zweite Verfahren nach platinhaltiger Vortherapie. Pembrolizumab wurde bereits beim Melanom, NSCLC und Hodgkin Lymphom bewertet. Der G-BA hat Therapielinien-abhängig folgende Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen:

I. Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie):

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

II. Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Erwachsene mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommt)

Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	
Frührezidiv (≤ 6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis
Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

1. **Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Erwachsenen:**

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom für Cisplatin-ungeeignete Patienten sind gering, die Überlebenszeit ist kurz.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Wahl des Arztes angezeigt. In Deutschland wird dies in der Regel die Kombination aus Gemcitabin/Carboplatin gemäß Leitlinienempfehlung sein.
- Bisher liegen nur Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab aus einer nicht-randomisierten Phase II-Studie vor. Die mediane Überlebenszeit liegt mit 11,0 Monaten numerisch oberhalb der Ergebnisse von Gemcitabin/Carboplatin oder anderen Formen der Chemotherapie.
- Pembrolizumab hat bei nicht-vorbehandelten, Cisplatin-ungeeigneten Patienten eine etwas geringere Remissionsrate als Gemcitabin/Carboplatin.
- Subjektiv besonders belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Neuropathie treten im Vergleich zu einer Chemotherapie selten auf. Schwerwiegende behandlungsbedingte Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-5) treten bei 19 % der Patienten auf.

2. **Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie:**

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie sind gering, die Überlebenszeit ist kurz.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet.
- Zur Wirksamkeit von Pembrolizumab liegen Daten aus einer großen, randomisierten Phase III-Studie vor. Die mediane Überlebenszeit wird gegenüber einer Standard-Chemotherapie (Vinflunin, Taxane) signifikant verlängert (10,3 vs. 7,4 Monate, HR 0,70).
- Pembrolizumab führt zu einer signifikant höheren Remissionsrate als die Chemotherapie (21,1 vs. 11,0 %). Unter Pembrolizumab werden auch bei Patienten mit Urothelkarzinom langanhaltende Remissionen beobachtet.
- Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen lag unter Pembrolizumab bei 16,5 % gegenüber 49,8 % unter Chemotherapie. Subjektiv belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen sowie Alopezie und Neuropathie treten im Vergleich zu einer Chemotherapie selten auf; Hauterscheinungen bzw. Juckreiz sind eine häufige Nebenwirkung von PD-1/PD-L1 Inhibitoren.

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom ist das (nach Nivolumab) zweite Verfahren zu einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor bei dieser prognostisch ungünstigen Tumorentität. In Deutschland steht ein weiteres Verfahren zu Atezolizumab an; die FDA hat mit Avelumab und Durvalumab bisher insgesamt 5 PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen.

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Wegen des Fehlens randomisierter Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten nicht möglich. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie sind PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ein neuer Therapiestandard.

2. **Einleitung**

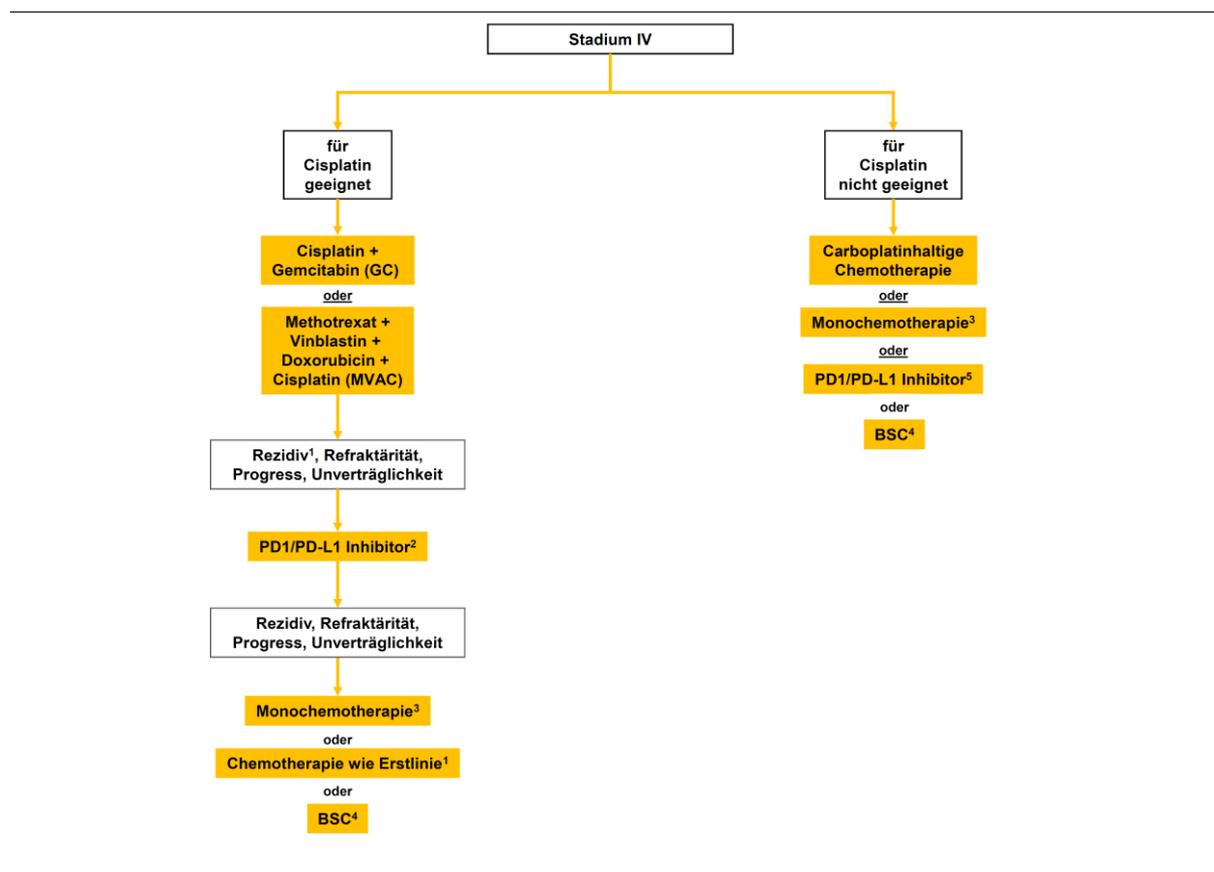
Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen 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 Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms



¹ PD-1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab

² Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel

³ nach einer Remissionsdauer >6 Monate

⁴ PD-1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab

⁵ BSC – Best Supportive Care

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 ≥ 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].

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

Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidiertem/refraktärem Urothelkarzinom

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Balar 2017a IMvigor 210 [13]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet	-	Atezolizumab	119	23 ⁵	2,7	15,9
O'Donnell 2017 Keynote-052 [14]	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0

Sharma 2016 Checkmate 032 [15]	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 ⁵	2,8	10,2
Sharma 2017, Checkmate 275 [16]	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6
Bajorin, 2017 Bellmunt 2017, Keynote 045 [17]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel o- der Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,0 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,96 ⁶ n. s. ⁷	7,4 vs 10,3 0,70 p = 0,0004
Rosenberg 2016, IMvigor 211 [18]	Zweitlinie		Azetolizumab	315	20,0	2,0	8,6
Apolo 2017 [19]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7
Powles, 2017 [20]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2

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

Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms

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

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab blockiert die Apoptose aktiver T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.

4. Dossier und Bewertung

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Keynote-052 (Erstlinie) und

II. die randomisierte, offene Phase III-Studie Keynote-045 (Zweitlinie).

Deutsche Zentren waren an der Keynote-045 Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert; die u.a. im Dossier zur Nutzenbewertung des pU berichteten Daten zu den jeweils letzten Datenschnitten beider Keynote-Studien sind nur als Kongressbeitrag publiziert [14, 17].

Primäre Endpunkte der Studien waren in der Erstlinie (Keynote-052) die Ansprechrate und nach platinbasierter Vortherapie (Keynote-045) das Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation und PD-L1 „positiv“).

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

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

I. Die mediane Überlebenszeit für Cisplatin-ungeeignete Patienten, die in der Erstlinientherapie Gemcitabin/Carboplatin erhalten, liegt zwischen 7,2-10 Monaten; dabei scheint das Überleben stark von individuellen Patientenparametern abhängig zu sein [3]. Unter PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ist die Überlebenszeit im indirekten Vergleich länger als unter Chemotherapie (Pembrolizumab: 11,0 Monate; Atezolizumab: 15,9 Monate) [13, 14].

II. Die mediane Überlebenszeit unter Vinflunin in der Zweitlinientherapie lag in der Zulassungsstudie bei 6,9 Monaten [11]. In der Keynote-045 Studie war sie für eine Chemotherapie mit Taxanen oder Vinflunin mit 7,4 Monaten vergleichbar; das Gesamtüberleben im Pembrolizumab-Arm war mit 10,3 Monaten signifikant länger als unter Chemotherapie (HR 0,70) [17].

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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

I. Die Ansprechrate war primärer Endpunkt in der nicht-randomisierten Erstlinienstudie und betrug 29 %. Unter Gemcitabin/Carboplatin werden Remissionsraten von 24-56 % berichtet [14, 3].

II. Die Keynote-045 zeigt eine signifikant höhere Remissionsrate unter Pembrolizumab gegenüber einer Standard-Chemotherapie (21,1 vs. 11,0 %) [17].

Das progressionsfreie Überleben unter Pembrolizumab (i) ist kurz bzw. (ii) wird nicht verlängert [17].

4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen

Daten zur Lebensqualität wurden in Keynote-045 und -052 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Direkt vergleichende Daten zur Chemotherapie liegen nur von der Keynote-045 (ii) vor. Diese zeigen signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung für Pembrolizumab gegenüber einer Standard Chemotherapie in Bezug auf folgende Krankheitssymptome: Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe. Darüber hinaus finden sich signifikante Vorteile in folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitsstatus/LQ, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion. Die Ergebnisse sind u.a. aufgrund der fehlenden Verblindung mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet [17].

Die Ergebnisse der Keynote-052 (i) sind in Einklang mit den Ergebnissen der randomisierten Studie für Patienten nach Vortherapie [14].

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

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 16,5 - 19% der Patienten in den Studien Keynote-045 bzw. Keynote-052 auf. Häufigste Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind Pruritus, Fatigue, Übelkeit und Durchfall [14, 17].

Keynote-45 zeigt im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie signifikant weniger unerwünschte, schwerwiegende unerwünschte und schwere unerwünschte (CTCAE-Grad 3-5) Ereignisse sowie weniger Studienabbrüche. Unter Pembrolizumab treten weniger hämatogene Nebenwirkungen (Anämie, Neutropenie), gastrointestinale Nebenwirkungen (Appetitverlust, Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe), Fatigue, Neuropathie und Alopezie auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen treten vermehrt unter Pembrolizumab auf und führen u.a. zu einem signifikant häufigeren Auftreten endokriner Erkrankungen (HR 5,34), in erster Linie Hypothyreosen [17]. Das Nebenwirkungsspektrum von Pembrolizumab in der ersten Linie (Keynote-052) ist vergleichbar zu den Ergebnissen der randomisierten Studie [14].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien.

- Für die Indikation nach platinbasierter Vortherapie (ii) scheint die isolierte Betrachtung von Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie zwar aus methodischer Sicht nachvollziehbar. Aus medizinischer Fachexperten-Sicht sollte aber die Betrachtung der gesamten Chemotherapiegruppe nicht außer Acht gelassen werden. Auch wenn im Detail Unterschiede zwischen Vinflunin und einer Taxan-basierter Chemotherapie bestehen, so zeigen sich insgesamt doch nachvollziehbare Vorteile für Pembrolizumab in Bezug auf Wirksamkeit, Nebenwirkungsspektrum sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Für die Erstlinien-Indikation bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten (i) ist Gemcitabin/Carboplatin als de facto Standard in Deutschland auf Basis der S3-Leitlinienempfehlung anzusehen. Eine Monochemotherapie kann alternativ verabreicht werden, wobei in der Leitlinie Blasenkarzinom ausdrücklich auf die Empfehlung einer bestimmten Substanz verzichtet wird.
- Es ist nachvollziehbar, dass aus methodischer Sicht kein valider Vergleich zu den vorhandenen Chemotherapiedaten in der Erstlinien-Indikation möglich ist. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund der Ergebnisse von Pembrolizumab (und Atezolizumab) aber auch nicht davon auszugehen, dass dieses kürzer als mit Gemcitabin/Carboplatin ist. Das Spektrum unerwünschter Ereignisse und die Lebensqualitätsanalysen sind konsistent mit den Daten nach Vortherapie.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Pembrolizumab ist jetzt der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom für Cisplatin-ungeeignete, nicht-vorbehandelte Patienten von der EMA zugelassen und steht zur frühen Nutzenbewertung an. Des Weiteren erfolgt die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Indikation nach platinbasierter Vorbehandlung. In den USA wurden bereits 5 Arzneimittel aus der Substanzklasse der PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitoren in diesen Indikationen zugelassen.

Die EMA-Zulassung von Pembrolizumab beruht (i) auf einer nicht-randomisierten Studie für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten sowie (ii) auf einer randomisierten Phase-III-Studie im Vergleich zu einer Standardtherapie nach platinbasierter Vortherapie.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom (Stadium IV) für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten sowie nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinien-therapie ist schlecht. Die Fortschritte der molekular gezielten Therapien sind bisher am Urothelkarzinom vorbeigegangen.

I. Pembrolizumab führt im indirekten Vergleich gegenüber Gemcitabin/Carboplatin zu numerisch höheren Ansprechraten, einem längeren medianen Gesamtüberleben und einer höheren Überlebensrate nach 12 Monaten. Die Daten sind vergleichbar zu den Ergebnissen des PD-L1 Antikörpers Atezolizumab.

II. Die Ansprechraten unter Chemotherapie liegen bei etwa 11%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 7-10 Monaten. Pembrolizumab führt im direkten Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie (Vinflunin, Taxane) zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,70), einer höheren Überlebensrate nach 12 Monaten und der objektiven Ansprechraten; das progressionsfreie Überleben wird nicht verlängert [17].

Unter PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibition treten im Vergleich zur Chemotherapie weniger hämatogene Nebenwirkungen (Anämie, Neutropenie), gastrointestinale Nebenwirkungen (Appetitverlust, Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe), Fatigue, Neuropathie und Alopezie auf. Die Symptom-bezogene Lebensqualität unter diesen Therapien ist vergleichsweise gut. Allerdings werden unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab vermehrt immun-vermittelte Nebenwirkungen beobachtet durch die ein kleiner Teil der Patienten auch Schaden nehmen (z.B. Hypothyreose, Cortison-Substitutionspflicht).

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind weitere, vergleichende Studien erforderlich. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie sind PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ein neuer Therapiestandard.

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, Lebret 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
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
14. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEY-NOTE-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
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
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
17. Bajorin EM, De Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol (Suppl)* 35:4501, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4501
18. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T 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* 387:1909-1920, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
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

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

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



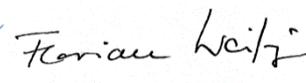
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand