

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi |
| Taotluse number | 1420 |
| Kuupäev | 21. mai 2021 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi Tecentriq (atesolizumab) müügiloajärgse näidustusega lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimeses ravireas¹.

Taotluse järgi lokaliseerub uroteliaalne kartsinoom põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Kusepõievähk on kõige sagedasem kuseelundkonda haarav pahaloomuline kasvaja. Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom on selle peamine histoloogiline tüüp nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas, kus see moodustab 90% kõigist põievähkidest. Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kasvaja standardravi on süsteemne kemoterapia. Elulemuse mediaan mitmest toimeainest koosneva kemoterapiaga on ca 15 kuud². Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on karboplatiin + gemtsitabiin raviskeemiga elulemuse mediaan meta-analüüsi järgi 8,39 kuud³.

1.2. Taotletav teenus

Atesolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurm-ligand 1-ga (PD-L1), reaktiveerides kasvajakavastase immuunvastuse¹. Atesolizumabi efektiivsust ja ohutust eelnevalt ravimata lokaalselt levinud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, on hinnatud mitmekeskuselises ühe uuringuharuga II faasi kliinilises uuringus IMvigor210⁴. Uuringu tsisplatiinsobimatute patsientide kohorti kaasati 123 patsienti, kellest 119 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi, mida manustati annuses 1200 mg kolmenädalase intervalliga kuni haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuseni. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (ORR), milleks loeti täielikku või osalist ravivastust (RECIST versiooni 1.1 järgi), hinnatuna sõltumatu hindamiskogu poolt. Jälgimisperioodi mediaani 17,2 kuud korral oli ORR ITT populatsioonis 22,7% (95% UI 15,5-31,3%) ja PD-L1 $\geq 5\%$ patsientidel 28,1% (95% UI 13,8-46,8%). Üldise elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 15,9 kuud (95% UI 10,4-mittehinnatav) ja PD-L1 $\geq 5\%$ patsientidel 12,3 kuud (95% UI 6,0-mittehinnatav). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 2,7 kuud (95% UI 2,1-4,2) ja PD-L1 $\geq 5\%$ patsientidel 4,1 kuud (95% 2,3-11,8 kuud)¹.

III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus IMvigor130⁵ võrreldi atesolizumabi monoterapia ning atesolizumabi ja platinapõhise kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud. Uuringusse värvati 1213 lokaalselt

kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti (tsiplatiinile sobilikud ja mitesobilikud). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 kolme ravirühma:

- A: atesolizumab + platinapõhine keemiaravi (gemtsitabiin + tsiplatiin/karboplatiin) (n=451)
- B: atesolizumabi monoravi (n=362)
- C: platinapõhine keemiaravi + platseebo (n=400)

Üldise elulemuse (OS) esmase vaheanalüüsi järgi oli OS mediaan grupis A 16,0 kuud (95% UI 13,9-18,9) ja grupis C 13,4 kuud (95% UI 12,0-15,2), HR 0,83; 95% UI 0,69-1,00, p-väärtus 0,027. Kuna see tulemus ei ületanud eelmääratud statistiliselt olulist OS paranemise piiri (p-väärtus 0,007), ei viidud läbi statistilist testimist gruppide B vs C tulemuste kohta⁶. Müügiloa hoidja esindaja edastatud, AACR 2021 (aprillis) kongressil avaldatud andmete järgi oli PD-L1 IC2/3 (≥5%) patsientidel, kellele ei sobinud tsiplatiin, üldise elulemuse mediaan atesolizumabiga 18,6 kuud vs keemiaraviga 10 kuud (HR 0,60; 95% UI 0,36-1,01). Tegemist polnud ametliku statistilise võrdluse, vaid uurimusliku alarühmade analüüsiga, mistõttu on see sobilik hüpoteeside püstitamiseks, aga mitte kauguleulatavate järelduste tegemiseks⁷.

1.3. Alternatiiv

Kuni 50% kauglearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsiplatiini sisaldav keemiaravi neerupuudulikkuse, kehva üldseisundi või kaasnevate haiguste tõttu. Neile patsientidele on eelistatuim gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi⁸. Alternatiiviks on eelmiste kombinatsioon paklitakseeliga või platinavaba kombinatsioon (nt paklitakseel + gemtsitabiin) või monokemoterapia².

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kuseteede kasvajate kemoterapiakuur“, mis aga ei sisalda tsiplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme.

Euroopa Uroloogide Ühingu (*European Association of Urology*, EAU) ravijuhend⁹ soovib metastaatilise põievähiga tsiplatiin-sobimatutele PD-L1 positiivsetele patsientidele esimeses ravireas kontrollpunkti inhibiitoreid pembrolizumabi või atesolizumabi (tõenduspõhisuse aste 2a, nõrk soovitus).

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendi¹⁰ 2020. aasta elektroonilises uuenduses¹¹ soovitatakse kauglearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks PD-L1-positiivsetele patsientidele, kellele tsiplatiin ei sobi, ravi karboplatiin + gemtsitabiiniga (II, B), millele järgneb säilitusravi avelumabiga (I, A), või pembrolizumabi (III, B) või atesolizumabi (III, B).

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend¹² soovib patsientidele, kellele tsiplatiin ei sobi, esimeses ravireas keemiaravi gemtsitabiin + karboplatiiniga, millele järgneb säilitusravi avelumabiga (kategooria 1). Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atesolizumabi või pembrolizumabi (kategooria 2A).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Atesolizumabi soovitatav annus on kas

- 840 mg intravenoosselt iga kahe nädala järel;
- 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel või
- 1680 mg intravenoosselt iga nelja nädala järel¹.

Müügiloa hoidja esindaja on teinud haigekassale hinnapakumise ravimpreparaadi Tecentriq (atesolizumab) infusioonilahuse kontsentraat 1200 mg/20 ml 20 ml N1 kohta: ■■■ eurot,

millele vastab ühe nädala ravi maksumus [REDACTED] eurot. Uuringus IMvigor210 oli PD-L1 $\geq 5\%$ patsientide progressioonivaba elulemus 4,1 kuud ehk ca 17,6 nädalat, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks, kui ravi kestab progressioonini, keskmiselt [REDACTED] eurot.

Arvestades, et ravimi omaduste kokkuvõtte järgi on soovitatav ravi atesolizumabiga jätkata kuni kliinilise toime kadumiseni, võib ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneda pikemaks ning ravikulu mõnevõrra suuremaks. Punktis 3.1. käsitletud rahvusvahelistes kulutõhususe hinnangutes on ka märgitud, et pole standardset määratlust, mille alusel hinnata progressioonijärgselt ravi jätkuvat kliinilist efektiivsust, mis võib pikendada ravi kestust.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*)¹³ soovib atesolizumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames ravinaiivsetele lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav kemoterapia ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni tase on $\geq 5\%$, kui järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu (*managed access agreement*) tingimusi. NICE'i hinnangul vastab atesolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele, pikendades tõenäoliselt elu rohkem kui 3 kuu võrra, kuid kliinilise kasu suurus võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega on ebakindel, sest tõendid atesolizumabi efektiivsuse kohta tsisplatiin-sobimatutel patsientidel pärinevad vaid ühest II faasi ühe uuringurühmaga uuringust (IMvigor210). Eelnevalt tulenevalt on ka kulutõhususe hinnangud väga ebakindlad, seejuures ületab kõige tõenäolisem ICER_{QALY} väärtus piiri, mida NICE tavapäraselt elulõpuravi puhul aktsepteeritavaks peab. Eelnevat arvestades soovib NICE kasutada ravimit vähiravifondi raames, kuni osana ravimitootjaga sõlmitud lepingust ja ka uuringu IMvigor130 raames kogutakse täiendavat informatsiooni ravimi efektiivsuse kohta võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega. Hinnangut on viimati uuendatud juulis 2018, hetkel on käsil hinnangu ülevaatamine¹⁴.

Šotimaa (*Scottish Medicines Consortium, SMC*)¹⁵ ei soovita atesolizumabi kasutamist monoterapijana lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele tsisplatiin on sobimatu. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud atesolizumabi suuri ravikulusid võrrelduna ravist saadava kasuga ega esitanud piisavalt tugevat kliinilist ja majanduslikku analüüsi. Baasjuhtumi korral saadi atesolizumabi ICER_{QALY} väärtuseks I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 65 159 £/QALY. Analüüs oli tundlik atesolizumabi ravi katkestamiseni kuluva aja ekstrapoleerimise funktsiooni suhtes ning ka tervisekasu väärtuste, ajahorisondi ja diskonteerimismäära osas, neid sisendeid modifitseerides tõusis ICER_{QALY} väärtus kuni 97 938 £/QALY-ni (avalikud kulutõhususe väärtused ei arvesta patsientide juurdepääsuskeemi (*Patient Access Scheme*) hindu).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi atesolizumabi vs gemtsitabiin + karboplatiini kohta lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 5\%$. Hindamiseks on kasutatud Markovi mudelit, mis tugineb uuringu IMvigor210 tsisplatiin-sobimatute patsientide kohordi tulemustele. Riskitiheduste suhe (HR=0,62) tugineb võrgustik-metaanalüüsile. Mudeli ajahorisont on 20 aastat, tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi järgi võidetakse atesolizumabiga võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 2,21 eluaastat (Δ LY) ja 1,22 kvaliteedile kohandatud eluaastat (Δ QALY), kulutõhususe näitaja on [REDACTED] eurot/QALY.

Esitatud analüüsi tulemuste võrdlemisel Šotimaa analüüsi tulemustega nähtub, et Šotimaale¹⁵ esitatud analüüsis olid algstsenaariumis võidetud eluaastate ja kvaliteedile kohandatud eluaastate arvud märkimisväärselt madalamad: $\Delta LY=1,58$ ja $\Delta QALY=0,83$. Haigekassa kasutas esitatud analüüsis Inglismaa¹³ eeskujul üldise ja progressioonivaba elulemuse modelleerimisel *generalised gamma* funktsiooni asemel Kaplan-Meieri kõverat ja saba ekstrapoleerimist vastavalt eksponentsiaalse ja Weibulli funktsiooniga. Atesolizumabi ravi kestuse modelleerimiseks kasutas haigekassa eksponentsiaalse asemel Weibulli funktsiooni, mida on kasutatud nii Inglismaa kordusanalüüsis kui ka Šotimaale esitatud analüüsis ja mis on ka esitatud analüüsis parima statistilise sobivusega. Lisaks korrigeeris haigekassa mudelis karboplatiini hinda. Muudatuste sisseviimise tulemusel langes nii võidetud eluaastate kui ka kvaliteedile kohandatud eluaastate arv: $\Delta LY=0,54$ ja $\Delta QALY=0,33$. Kulutõhususe näitaja tõusis ■■■■■ euroni/QALY.

Mudelis on arvestatud vaid ravimite kuludega, kuid mitte ravimite manustamise, kõrvaltoimete ja toetava ravi kuludega ega kuludega pärast haiguse progresseerumist. Üldise elulemuse paranemisel kaasnevad atesolizumabiga ravitud patsientidel täiendavad kulud (ravi järgmistes raviridades, parim toetav ravi), mistõttu võib lisakulu atesolizumabi kasutamisel olla arvatust suurem ja kulutõhususe näitaja seega veelgi ebasoodsam. Selle tähelepaneku on enda hinnangus välja toonud ka Šotimaa eksperdid. Samuti on šotlased juhtinud tähelepanu asjaolule, et üldise elulemuse mediaani arvestades võib mudeli 20-aastane ajahorisont olla liialt pikk. Sarnase näidustuse korral on Šotimaa¹⁶ pidanud pembrolizumabi puhul õigeks 10-aastast horisonti ja Kanada¹⁷ on kasutanud 5-aastast ajahorisonti.

Uuringus IMvigor210 oli tsisplatiin-sobimatute patsientide kohordis PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$ vaid 32 patsienti. Seetõttu tuleb alarupi tulemustesse suhtuda ettevaatusega. Majandusanalüüsi usaldusväärsust vähendab ka tuginemine kaudsetele võrdlustele ja mitmetele eeldustele atesolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse erinevuse osas. Kõiki eeltoodud tähelepanekuid arvesse võttes on esitatud analüüsiga seotud märkimisväärne ebakindlus ja atesolizumabi kasutamist I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga ei saa kulutõhusaks pidada.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja selgituse järgi sureb Eesti surma põhjuste registri andmetele tuginedes igal aastal uroteliaalvähki 110 patsienti. Sellele tuginedes on IV staadiumi uroteliaalvähiga patsientide arvuks aastas prognoositud 100, kellest tsisplatiin-sobimatuid on ca 50% ja üldseisundi tõttu sobivad raviks 40-45 patsienti. Nendest ca 30% on kasvaja PD-L1 ekspressiooni tase $\geq 5\%$, seega on esimese ravireas patsientide arvuks aastas prognoositud 11-15.

Taotletava teenuse kasutamiseks tuleb ka laboratoorselt kinnitada kasvaja PD-L1 ekspressioon $\geq 5\%$, teostades järgmised tervishoiuteenuste loetellu kuuluvad uuringud:

- Hematoksiin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823 – 16,79 €;
- Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804 – 35,29 €.

PD-L1 testimine on vajalik teha kõigile immuunraviks potentsiaalselt sobivatele patsientidele (ca 45).

Võrdlusravi (gemtsitabiin + karboplatiin) ühe kuuri maksumus pärineb teenuse 325R („Munasarjakasvajate kemoteeraapiakuur“) kulumudelist ja ravi kestus keemiaraviga (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. *et al* uuringule¹⁸.

Taotletava teenuse hüvitamine 15 patsiendile aastas tooks ravikindlustuse eelarvele kaasa lisakulu ca [redacted] eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või ravimi kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta atesolizumabi müügiloajärgset näidustust uroteliaalse kartsinoomi I ravireas ning asjaolu, et uuringusse IMvigor210 olid kaasatud patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 2 . Lisaks peab haigekassa hinnangul piirama ravi kestuse kuni haiguse progressioonini. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

5. Kokkuvõte

| | Vastus | Selgitused |
|-------------------------------------|--|---|
| Teenuse nimetus | Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi. | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Onkoterapia Ühing | |
| Teenuse alternatiivid | Jah | gemtsitabiin + karboplatiin |
| Kulutõhusus | [redacted] eurot/QALY, ebakindel väärtus | |
| Omaosalus | Ei | |
| Vajadus | ca 15 patsienti Keskmiselt 17,6 ravinädalat patsiendi kohta | |
| Teenuse piirhind | [redacted] eurot (3-nädalane ravikuur) | |
| Kohaldamise tingimused | Jah | Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0-2) patsiendile, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 5\%$ ja kes pole kaugelearenenud/metastaatilise haiguse ravi saanud. Ravi võib kesta haiguse progressioonini. |
| Muudatusest tulenev lisakulu | Ca [redacted] eurot | |

| | |
|---|--|
| ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | |
| Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta | <p>Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese ravivalikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. II faasi kontrollgrupita uuringus IMvigor210 saavutati PD-L1 $\geq 5\%$ patsientidel atesolizumabiga ORR 28,1% (95% UI 13,8-46,8%), OS mediaan oli 12,3 kuud (95% UI 6,0-mittehinnatav) ja PFS mediaan 4,1 kuud (95% 2,3-11,8 kuud). Uuringus IMvigor130 oli PD-L1 IC2/3 ($\geq 5\%$) patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiin, üldise elulemuse mediaan atesolizumabiga 18,6 kuud vs keemiaraviga 10 kuud (HR 0,60; 95% UI 0,36-1,01). Tegemist oli uurimusliku alarühma analüüsiga, mitte ametliku statistilise võrdlusega, mistõttu ei saa selle alusel teha lõplikke järeldusi atesolizumabi elulemuskasu kohta võrreldes keemiaraviga PD-L1 positiivsetel tsisplatiin-sobimatutel kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel esimeses ravireas. Atesolizumabi kasutamist I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga ei saa kulutõhusaks pidada. Teenuse hüvitamisega kaasneks arvestatav lisakulu. Tulenevalt ebaselgusest seoses taotletava teenuse kliinilise kasuga võrreldes keemiaraviga ning ebakindlast ja ebasoodsast kulutõhususest, ei saa haigekassa asuda teenuse hüvitamist toetavale seisukohale.</p> |

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_et.pdf
- ² Bellmunt, Joaquim. (2020, veebruar 19). *Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract*. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract>
- ³ Freshwater, T. *et al.* (2019). Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible. *American Journal of Clinical Oncology*, 42(10), 802-809.
- ⁴ Balar, A. V. *et al.* (2017). 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(10064), 67-76.
- ⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02807636>
- ⁶ Galsky, M. *et al.* (2020). Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 395, 1547–1557.
- ⁷ <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/239123/genitourinary-cancer/imvigor130-treasure-trove-data-urothelial>
- ⁸ Giridhar, K. V. & Kohli, M. (2017). Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1564-1582.
- ⁹ Witjes, J. A. *et al.* Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. URL: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_7
- ¹⁰ Bellmunt, J. *et al.* (2014). Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25(Supplement 3), iii40–iii48
- ¹¹ Esmo Guidelines Committee. (2020, July 16). eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>
- ¹² Flaig, T. W. *et al.* Bladder Cancer, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- ¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/atezolizumab-for-untreated-pd1-positive-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82605083595973>

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10810/documents>

¹⁵

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3134/atezolizumab-tecentriq-for-uc-final-feb-2018-for-website.pdf>

¹⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf>

¹⁷

[https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10177PembrolizumabMUC%28firstline%29_FnRec_RED
ACT Post 03Oct2019 final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10177PembrolizumabMUC%28firstline%29_FnRec_RED_ACT_Post_03Oct2019_final.pdf)

¹⁸ De Santis, M. *et al.* (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology*, 30(2), 191-199.