

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	<b>Raviskeemi pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga lisamine ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia“ metastaatilise neerurakk-kartsinoomi (mRCC) esimese rea ravis</b>
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1386
<b>Kuupäev</b>	27.04.20

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse sisuks on lisada uus raviskeem - pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga, mRCC esimese rea ravisse. Taotluse aluseks on üks III faasi randomiseeritud kliiniline uuring, KEYNOTE-426. Nimetatud uuringu alusel on kombinatsioonravi heaks kiitnud Euroopa Ravimiamet. Samuti on vastav kombinatsioonravi kõrge tõenduspõhisuse ja soovitusastmega ühe ravivalikuna nii Euroopa ESMO ravijuhises kui USA NCCN ravijuhises.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on esitatud Eesti Vähiregistri andmetele tuginedes eeldatav haiguse levimus Eestis. 2016 aastal moodustas nii naistel kui meestel neeruvähk 4% kõigist pahaloomulistest kasvajatest, st diagnoositi umbes 160 esmasjuhtu nii naistel kui meestel. Umbes 25% juhtudest on algselt metastaatilised. Eestis puudub täpne ülevaade kui suur osa algselt lokaalselt diagnoositud ja ravitud juhtudest hiljem metastaseerub. Kirjanduse andmetel umbes 50% metastaseerub hiljem, varieerudes oluliselt sõltuvalt staadiumist ja histoloogilisest alatüübist. Neeruvähi 5-aasta elulemus on Eestis sarnane Euroopa keskmisega, umbes 60%.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Haigekassale on esitatud samaaegselt kaks taotlust kombineeritud ravi lisamiseks levinud neerukasvajate raviskeemi, vastavalt taotlus nr 1386 - pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga (pembro+aksitiniib), ja taotlus nr 1387 - nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga (nivo+ipi).

Taotluses nr 1386 pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga on esitatud uuringu KEYNOTE-426 tulemused adekvaatselt ja asjakohaselt. Taotluse aluseks on ajakirjas NEJM 2019 aastal avaldatud uuring. Uuringu tulemusi siinkohal kordama ei hakata.

Kuna mõlemad kombinatsioonravi taotlused on esitatud lisamiseks esimesse raviritta samadele patsientidele, siis hinnatakse mõlemat taotlust võrdlevalt ja samaaegselt. Ekspert on arvamusel, et nimetatud kahe taotluse hindamisega koos tuleks kaasajastada levinud neeruvähi rahastus Eestis tervikuna.

Allpool on toodud *European Society of Medical Oncology* (ESMO) soovitud levinud neeruvähi ravis:

## ESMO guidelines (Feb 2020)

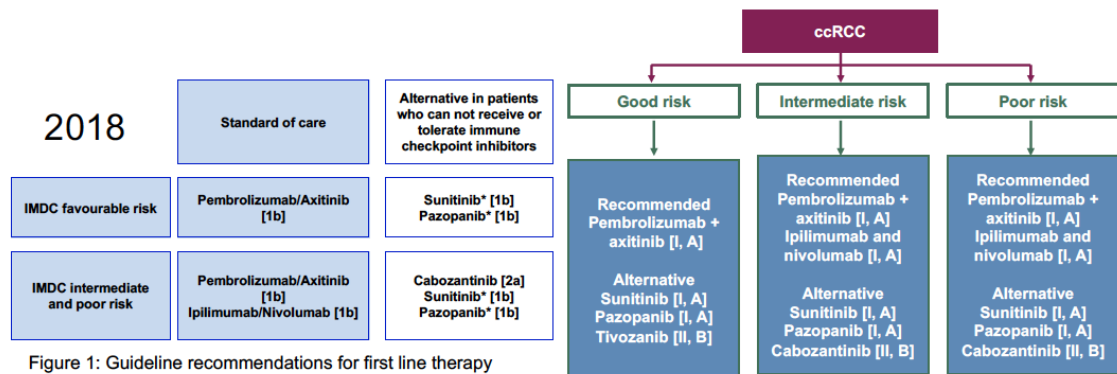


Figure 1: Guideline recommendations for first line therapy  
 \* No OS benefit proven  
 [ ] = Oxford Level of Evidence  
 [1b] = based on one randomized controlled phase 3 trial  
 [2a] = based on one randomized controlled phase 2 trial  
 [2b] = subgroup analysis of a randomized controlled phase 3 trial  
 [3] = retrospective cohort studies

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>

Allpool on toodud *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) soovitud levinud neeruvähi ravis:

## NCCN Guidelines for Relapsed or Metastatic RCC

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE			
FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + nivolumab</li> <li>Cabozantinib (category 2B)</li> <li>Axitinib + avelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Active surveillance<sup>b</sup></li> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>c</sup></li> </ul>
Poor/intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + nivolumab (category 1)</li> <li>Axitinib + pembrolizumab (category 1)</li> <li>Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Axitinib + avelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>c</sup></li> <li>Temsirolimus<sup>d</sup></li> </ul>

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cabozantinib (category 1)</li> <li>Nivolumab (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 1)</li> <li>Lenvatinib + everolimus (category 1)</li> <li>Axitinib + pembrolizumab</li> <li>Everolimus</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Axitinib + avelumab (category 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab or biosimilar<sup>e</sup> (category 2B)</li> <li>Sorafenib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2 for selected patients<sup>c</sup> (category 2B)</li> <li>Temsirolimus<sup>d</sup> (category 2B)</li> </ul>

NCCN guidelines v2.2020

Neeruvähk erineb teistest soliidtuumoritest, patsiendid on kliiniliste tunnuste alusel jaotatud prognostilistesse gruppidesse (IMDC skoor). Ühegi teise soliidtuumori puhul ei

ole ainult kliinilistel tunnustel (va histoloogia ja molekulaarsed markerid) põhinevat prognostilist skoori, mis nii hästi korreleeruks patsientide eeldatava elulemusega. IMDC skoor on praktikas igapäevaselt kasutusel ja selle alusel saab prognoosida oodatavat ravivastust ja haiguse kulgu.

Uute ravimite lisandumisega levinud neeruvähi ravisse viimastel aastatel on ravivalikud oluliselt laienenud. Eestis hetkel kehtivad piirangud raviridades ja ravimite valikul vajavad kaasajastamist, et tagada oluliselt efektiivsema ravi kättesaadavus meie patsientidele.

Ravivalikute kompleksuse kirjeldamiseks on allpool kirjeldatud võimalikke stsenaariume levinud neeruvähiga patsientide ravis arvestades haiguse sümptomaatikat, kliinilist kulgu ja IMDC prognostilisi gruppe:

1. Algselt madal haiguskoormus, hea prognoos, asümptomaatiline – ei vaja ravi, võib jätta jälgimisele tuginedes kliinilistele uuringutele
2. Algselt madal haiguskoormus, hea prognoos, asümptomaatiline või kerged sümptomid, kuid radioloogiliselt kindel progressioon – vajadus alustada ravi; arvestades ravi mugavust patsiendi jaoks ja võimalikke kõrvaltoimeid, võib esimene ravivalik olla suukaudne ravi TKI'ga (sunitiniib, pasopaniib, ka kabosantiniib); hea ravivastuse korral võib patsient jääda ravipausile pärast 0,5-1-2 aastast ravi.

Nende patsientide prognoos tõenäoliselt ei sõltu ravijärjekorrast TKI->IO (IO – immuunravi) või IO->TKI.

Eestis on esimeses ravireas kätte saadavad sunitiniib ja pasopaniib.

Uuringus CheckMate 214 ei olnud nivo+ipi kombinatsioonravi efektiivsem kui sunitiniib hea prognoosiga patsientidel. Sarnased tulemused saadi uuringus KEYNOTE-426, kus pembro+aksitiniib ei olnud efektiivsem kui sunitiniib hea prognoosi grupis (12-kuu elulemus mõlemas ravirühmas umbes 95%).

**Hea prognoosi** grupi patsientide kohta puuduvad andmed, mis tõestaksid, et kombineeritud ravi esimeses ravireas on efektiivsem kui TKI monoteeraapia. Teises ravireas on neil patsientidel võimalus kasutada IO.

On oluline mainida, et ka algselt hea prognoosi gruppi kuuluvad patsiendid surevad haiguse tõttu. Haigus muutub agressiivsemaks ja ka neil patsientidel võib tekkida vajadus kasutada kombineeritud ravi hilisemas ravireas.

3. Algselt suur haiguskoormus, halb prognoos, sümptomaatiline, halb histoloogia – vajadus alustada raviga; sellisel juhul on vajalik kiire ja tõhus ravivastus, mistõttu rahvusvahelised ravijuhised soovivad kombinatsioonravi, immuunravi (nivolumab või pembrolizumab) esimeses ravireas kombineeritud kas ipilimumabiga või aksitiniibiga.

Uuringus CheckMate 214 said nivo+ipi kombinatsioonravist kõige suuremat kasu halva prognoosi grupi patsiendid. CheckMate 214 pikendatud jälgimisperioodi tulemused on avaldatud ajakirjas *Lancet Oncology* 2019 aastal, 30-kuu elulemus oli 60% nivo+ipi ja 47% sunitiniibi rühmas keskmise- ja halva prognoosiga patsientidel (HR=0,66 [95% CI 0,54–0,80], p<0,0001); 12-kuu elulemus oli vastavalt 80% ja 72%.

Uuringus KEYNOTE-426 oli 12-kuu elulemus pembro+aksitiniibi rühmas 70% ja sunitiniibi rühmas 45% halva prognoosiga patsientidel.

Uuringus KEYNOTE-426 oli 12-kuu elulemus pembro+aksitiniibi rühmas 92% ja sunitiniibi rühmas 77% keskmise prognoosiga patsientidel. Uuringus CheckMate 214 pole keskmise ja halva prognoosiga patsientide andmeid eraldi analüüsitud/avaldatud, kuid ülaltoodud kaudse võrdluse alusel näivad mõlemad kombineeritud raviviisid olevat võrdse efektiivsusega.

**Halva prognoosi** grupi patsientide kohta on olemas andmed, mis kinnitavad kombineeritud ravi suuremat efektiivsust võrreldes sunitiniibiga. Puuduvad otsesed võrdlevad uuringud, kuid 12-kuu elulemuse andmete võrdlus näitab sarnast efektiivsust pembro+aksitiniib *versus* nivo+ipi.

KEYNOTE-426 uuringus oli ainult 10% patsientidest halva prognoosi grupis (56 patsienti pembro+aksitiniib ja 52 patsienti sunitiniibi rühmas). CheckMate 214 uuringus oli umbes 20% patsientidest halva prognoosiga (91 patsienti nivo+ipi ja 89 sunitiniib patsienti). Samuti on oluline mainida, et CheckMate 214 uuringu kohta on olemas pikemaajalised, 30-kuu elulemuse andmed. Uuringu KEYNOTE-426 kohta on avaldatud üksnes 12-kuu elulemuse andmed.

Histoloogilise leiu alusel võib eristada heledarakulist neeruvähki ja heledarakulist neeruvähki koos sarkomatoitse komponendiga. Sarkomatoitse komponendi esinemisel on prognoos halvem, olenemata kliinilisest prognostilisest skoorist. 2020 aasta veebruaris toimunud Ameerika urogenitaaltrakti kasvajate konverentsil avaldati *post hoc* analüüsi tulemused sarkomatoitse komponendiga histoloogiaga patsientide alagrupi kohta CheckMate 214 uuringust:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4513](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513)

	Randomized I/P-risk sRCC pts	Randomized I/P-risk sRCC pts	P value/HR (95% CI)
	N+I (N = 60)	S (N = 52)	
ORR, % (95% CI)	56.7 (43.2–69.4)	19.2 (9.6–32.5)	<i>P</i> < 0.001
Complete response, %	18.3	0	–
Median PFS, mo	8.4 (5.2–24.0)	4.9 (4.0–7.0)	HR (95% CI), 0.61 (0.38–0.97); <i>P</i> < 0.03
Median OS, mo	31.2 (23.0–NE)	13.6 (7.7–20.9)	HR (95% CI), 0.55 (0.33–0.90); <i>P</i> < 0.0155
NE, not estimable			

© 2019 by American Society of Clinical Oncology

Need kliinilised andmed toetavad veenvalt nivo+ipi suuremat efektiivsust juhul kui patsiendil esineb vastav histoloogia ja ta kuulub keskmise või halva riski gruppi. Praegu on Haigekassa poolt rahastatud halva riski grupi patsientidele üksnes temsirolimus. Temsirolimuse efektiivsust hinnanud kliinilises uuringus oli üldise elulemuse mediaan 13,8 kuud. See on võrreldav CheckMate 214 uuringus sarkomatoitse histoloogiaga patsientide kontrollrühma üldise elulemusega.

#### 4. Algselt **keskmise** prognoos –

Uuringus KEYNOTE-426 oli 12-kuu elulemus 92% pembro+aksitiniibi ja 77% sunitiniibi rühmas (absoluutne erinevus 15%, HR=0,53, 95%CI 0,35-0,82), mis on nii kliiniliselt kui statistiliselt oluline erinevus. KEYNOTE-426 uuringus oli umbes 50% patsientidest keskmise prognoosiga (238 patsienti pembro+aksitiniibi rühmas, 246 patsienti sunitiniibi rühmas).

Keskmise prognoosi grupi patsientide andmed on uuringus CheckMate 214 avaldatud koos halva prognoosi grupi andmetega.

Kaudse võrdluse alusel ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitude kohasel on nivo+ipi ja pembro+aksitiniib võrreldava efektiivsusega esimese rea ravis keskmise prognoosiga patsientidel.

Kliiniliste uuringute andmed levinud neeruvähi ravis täienevad pidevalt. Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust (halva prognoosi grupi keskmine elulemus umbes 1 aasta) mitme aastani (hea prognoosi grupi keskmine elulemus kuni 5 aastat), ravi eesmärgid võivad ajas muutuda (stabilisatsioon või kiire ravivastus sümptomaatilisel haigel), mistõttu pole ravimite kasutuse piiramine raviridade ja piirangu sõltuvus eelnevatest kasutatud ravimitest enam ajakohane.

Kombinatsioonravi – pembro+aksitiniib ja/või nivo+ipi, lisandumisel Eesti Haigekassa raviteenuste loetellu vajab kaasajastamist ka hilisem ravirida.

Allpool on toodud vaid mõned võimalikud stsenaariumid:

1.rida nivo+ipi -> 2.rida aksitiniib või kabosantiniib

1.rida TKI (sunitiniib, pasopaniib, kabosantiniib) -> 2.rida nivolumab või nivo+ipi või pembro+aksitiniib

1.rida pembro+aksitiniib -> 2.rida kabosantiniib

Kõiki võimalikke stsenaariume ja ravijärjestusi pole võimalik ette näha, mistõttu pole mõistlik vastavate piirangute lisamine raviteenuste loetellu.

Allpool on ära toodud võrdlevalt kliiniliste uuringute tulemused:

## Endpoint summary table - indirect comparison

	COMPARZ		CM214		CABOSUN		KN426		JAV101		JAV101	
	PAZOP	SUN	IPI/NIVO Poor/Int	SUN Poor/Int	CABO	SUN	AXI/PEM	SUN	AXI/AVE PD-L1+	SUN PD-L1+	AXI/AVE ITT	SUN ITT
<b>Patient n=</b>	557	553	425	422	79	78	432	429	270	290	442	444
<b>PFS</b>	8.4m	9.5m	11.6m	8.4m	8.6m	5.3m	15.1m	11.1m	13.8m	7.2m	13.8m	8.4m
<b>mOS</b>	28.4m	29.3m	NR HR 0.71	26.0m	30.3m HR 0.80	21.8m	NR HR 0.53	NR	NR	NR	NR HR 0.78	NR
<b>ORR</b>	31%	25%	42%	27%	33%	12%	59%	36%	55%	26%	51%	26%
<b>AEs (Grade 3/4)</b>	NR	NR	46% (ITT pop)	63% (ITT pop)	67%	68%	76%	71%	71% (ITT pop)	72% (ITT pop)	71%	72%

NR: not reached or not recorded.  
 Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2013;369:722–31. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. Choueiri TK et al. *J Clin Oncol* 2016;35:591–7.  
 Rini BI et al. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15.

Ülal kirjeldatud kliiniliste uuringute lühike selgitus:

COMPARZ – pasopaniib *versus* sunitiniib esimeses ravireas (1L);

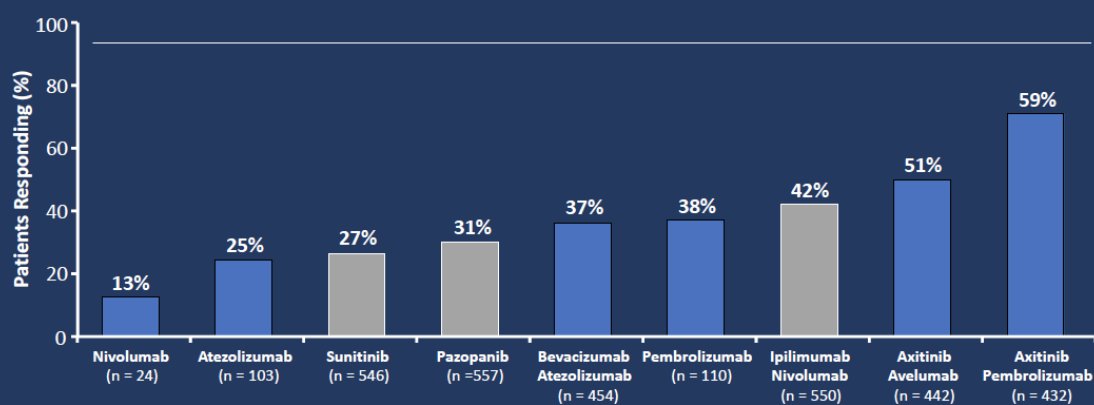
CM214 (CheckMate 214) - nivo+ipi *versus* sunitiniib halva/keskmise prognoosiga patsiendid (1L);

30-kuu elulemus 60% vs 47%;

CABOSUN – kabosantiniib *versus* sunitinib halva/keskmise prognoosiga patsiendid 1L;

KN426 (KEYNOTE-426) – pembro+aksitiniib 1L; 12-kuu elulemus 90% vs 78%.

## Response Rates in Frontline Metastatic ccRCC (ITT; All Risk Groups)



Loo V et al. *Target Oncol* 2019;14(6):639-45.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Immuunravi (IO) kasutamisel võivad tekkida spetsiifilised, IO-seotud immunoloogilised kõrvaltoimed, mis on praeguseks hästi teada arvestades IO laialdasi näidustusi ja läbi viidud kliinilisi uuringuid. Üldjuhul on IO hästi talutav, kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on hüpotüreos. Oma kõrvaltoimete profiililt on nivolumab ja pembrolizumab sarnased. Ipilimumabil esineb eelnevalt mainitud ravimitega võrreldes IO-seotud immunoloogilisi kõrvaltoimeid rohkem, eelkõige koliiti ja hepatiiti.

Allpool on toodud võrdlevalt kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed ja ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu:

#### irAEs in mRCC pivotal trials

	CheckMate 214 <sup>1</sup> (NIVO + IPI)*	KEYNOTE-426 <sup>2</sup> (Pembro + axitinib)*	CheckMate 025 <sup>3</sup> NIVO**
Any TRAE	93%	98.4%	79%
Grade 3-4 TRAE	46%	63%	19%
TRAE leading to discontinuation of both drugs	22%	10.7%	8%
Treatment-related deaths	1.5%	0.9%	0%
Most common TRAE	Fatigue (37%)	Diarrhea (54.3%)	Fatigue (33%)
Most common grade 3-4 TRAE	Increased lipase (10%)	Hypertension (22.1%)	Fatigue (2%)

\* Sunitinib (active comparator)  
\*\* Everolimus (active comparator)

1 – Motzer et al, 2018, 2- Rini et al NEJM 2019, 3- Motzer et al NEJM 2011

Kõik taotluses olevad ravimid on olnud kliinilises kasutuses aastaid, mistõttu on arstidel olemas piisav kogemus kõrvaltoimete äratundmiseks ja raviks. Nivo+ipi ja pembro+aksitiniib on üldiselt kõrvaltoimete profiililt sarnased. Ravi alustamisel on nivo+ipi kombinatsioonravi puhul immunoloogiliste kõrvaltoimete tekkerisk suurem, samas kui ipilimumabi manustamise ajal kõrvaltoimeid ei teki, on pikaajalise ravi taluvus parem kui pembrolizumab+aksitiniibravi korral, kuna viimase puhul lisanduvad aksitiniibi kasutamisega seotud kõrvaltoimed.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga, ja nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga on soovitatud nii ESMO kui NCCN ravijuhistes.

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>

[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)

Kõik ravimid on kliinilises kasutuses olnud aastaid nii neeruvähi kui teiste soliidtuumorite ravis, mistõttu on nende ravimite kõrvaltoimed hästi teada.

**6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**

Käesolev taotlus hõlmab levinud neeruvähi ravi kaasajastamist. Kliinilistes uuringutes, kus hinnatakse uue raviviisi efektiivsust levinud pahaloomulise kasvaja ravis peetakse kõige tugevamaks tulemusnäitajaks üldist elulemust. Nii KEYNOTE-426 kui CheckMate 214 uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks üldine elulemus. Mõlemas uuringus oli võrdlusravi sunitiniib, mis on ka Eesti Haigekassa poolt esimeses ravireas rahastatud. Mõlema uuringu ülesehitus on adekvaatne hindamiseks raviefektiivsust esimeses ravireas.

**7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

Taotletava teenus puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, taotletav teenus asendab kas osaliselt või täielikult kehtiva teenuse.

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**



Omaosalus ei ole põhjendatud, tegemist on levinud pahaloomulise kasvaja raviks mõeldud teenusega.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Puudub

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Puudub

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud, tegevusluba onkoloogias

#### **17. Kokkuvõte**

Uute ravimite lisandumisega levinud neeruvähi ravisse viimastel aastatel on ravivalikud oluliselt laienenud. Eestis hetkel kehtivad piirangud raviridades ja ravimite valikul vajavad kaasajastamist, et tagada oluliselt efektiivsema ravi kättesaadavus meie patsientidele. Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust mitme aastani, ravi eesmärgid võivad ajas muutuda, mistõttu pole ravimite kasutuse piiramine raviridadega ja piirangu sõltuvus eelnevatest kasutatud ravimitest enam ajakohane.

Käesoleva taotluse sisuks on lisada uus raviskeem - pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga, levinud neeruvähi esimese rea ravisse. Taotluse aluseks on üks III faasi randomiseeritud kliiniline uuring, KEYNOTE-426. Nimetatud uuringu alusel on kombinatsioonravi heaks kiitnud Euroopa Raviamet. Samuti on vastav kombinatsioonravi kõrge tõendus põhise ja soovitusastmega ühe ravivalikuna nii Euroopa ESMO ravijuhises kui USA NCCN ravijuhises. Kliinilises uuringus KEYNOTE-426 oli 12-kuu elulemus pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga ja sunitiniibi rühmas sarnane hea IMDC prognoosiskooriga patsientidel, kuid elulemus oli kombinatsioonraviga oluliselt parem halva ja keskmise prognoosiga patsientidel.

Kombinatsioonravi lisandumisel Eesti Haigekassa raviteenuste loetellu vajab kaasajastamist ka hilisem ravirida.

#### **18. Kasutatud kirjandus**

1. Vähiregistri andmed:  
[https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus\\_Eestis\\_2016.pdf](https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf)
2. KEYNOTE-426 uuring:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714>
3. ESMO ravijuhis, e-Update:  
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>
4. NCCN ravijuhis:

[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)

5. CheckMate 216 uuring:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1712126>

6. CheckMate 216 uuringu Update:

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30413-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30413-9/fulltext)

7. Ameerika urogenitaaltrakti konverentsi abstrakt:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4513](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513)

8. Research to Practice: Consensus or Controversy? Clinical Investigators Discuss the Optimal Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma April 2020

<https://www.researchtopractice.com/browse-tumor-types/prostate-cancer>