

## Taotlus 1386. Meditsiinilise eksperdi vastused lisaküsimustele

**1a.** Hinnangutes juhite tähelepanu, et uuringute CheckMate 214 ja KEYNOTE-426 kaudse võrdluse alusel ning rahvusvaheliste ravijuhiste soovitude kohaselt näivad mõlemad kombineeritud raviviisid nivo+ipi ja pembro+aksitiniib olevat võrreldava efektiivsusega 1. ravireas nii keskmise kui halva prognoosiga patsientidel.

Juhul, kui mõlemad taotletavad raviskeemid oleksid 1. ravireas keskmise ja halva prognoosiga patsientidele rahastatud, millele tuginedes toimuks raviskeemi valik kliinilises praktikas?

**Vastus:** Ei saa kindlalt väita, et üks on parem kui teine, tõenäoliselt otsustaksid ka erinevad arstid erinevalt. Mõned debatid, mida olen kuulanud ja kus suurte keskuste eksperdid ravi valivad, valivad ka erinevalt. Ehk siis paljuski nõ isiklik eelistus. Tuginedes aasta alguse Ameerika urogenitaaltrakti konverentsi tulemustele sarkomatoitse histoloogiga pt (teades kui halb on nende prognoos ja tavaliselt TKI reageerimine halvem), siis nendel eelistaksin ipi+nivo. Nivo+ipi kasutuse vastu räägib mõnevõrra toksilisus, ipilimumab on toksilisem kui teised immunravi ravimid. Samas on neeru uuringus kasutatud ipi väikest doosi ehk siis 1 mg/kg (algselt registreeritud nõ tavadoos on 3mg/kg, väikest doosi on kasutatud ka teiste paikmete uuringutes toksilisuse tõttu), millel kõrvaltoimeid vähem. Ipilimumabi manustatakse kokku 4 korda. Seega kui sel ajal kõrvaltoimeid ei teki, siis on pika ravi ajal taluvus kindlasti parem (ehk siis lühiajaliselt toksilisus suurem, pikaajaliselt väiksem nagu nivo mono uuringus CheckMate025). Samuti jääb ära kodune suukaudne ravi. Eeliseks on kombineeritud immuunravi esimeses reas, ja siis jääb TKI teise ritta, õigustatud oleks nii sunitiniib/pasopaniib kui aksitiniib, kabosantiniib.

Kui alustada pembro+aksitiniib, siis on parem taluvus tõenäoliselt ravi alguses, kuid pikaajaline suukaudne ravi kodus, koos aksitiniibi kõrvaltoimetega (RR tõus, kõhulahtisus). Tuleb arvestada, et pembro+aksitiniibi kohta puuduvad OS andmed. Kuigi pembro+aksitiniib PFS oli u 3 kuud pikem kui nivo+ipi, siis oli KEYNOTE426 uuringus PFS ka sunitiniibi rühmas u 3 kuud pikem kui CheckMate214 uuringu sunitiniibi rühmas. Kui alustada ravi IO+TKI, siis teises ravireas, on üksnes kabosantiniib.

**1b.** Kuidas jaguneksid (millistes osakaaludes) patsiendid kahe raviskeemi vahel?

**Vastus:** Kui mõlemad on Eestis 1.reas rahastatud, ma kaldun arvama, et kasutaksime pembro+aksitiniibi rohkem, kuna arstidel sisuliselt puudub ipilimumabi kasutamise kogemus (üksikud haiged on saanud ravi Vähiravifondi või patsiendi programmi raames). Samuti on kohapealne MSD oluliselt aktiivsem kui BMS. Kliinilistes uuringutes on haiged jaotunud prognoosigrupi alusel: 30-20% hea, 50-60% keskmine, 15-20% halb. Eeldatavasti jaotuvad ka Eestis pt sarnaselt.

**2.** Uuringus KEYNOTE-426 ei olnud pembro+aksitiniib kombinatsioonravi efektiivsem kui sunitiniib hea IMDC prognoosiskooriga patsientidel: jälgimisaja mediaani 16,6 kuud korral oli OS riskitiheduste suhe HR=0,94 (95% CI 0,43; 2,07). Kas oskate selgitada, mis põhjustel on siiski antud raviskeem saanud rahvusvahelistes ravijuhistes (EAU, ESMO) esmavaliku soovitude kasutada hea prognoosiga patsientidel, kuid sunitiniib ja pasopaniib on soovitatud pigem alternatiivina, kui kombinatsioon ei ole kättesaadav / on vastunäidustatud.

**Vastus:** Ei ole nendel diskussioonidel osalenud, saan vaid arvata. Uuringu protokollil alusel: *Eligible patients were 18 years of age or older; had newly diagnosed or recurrent stage IV (according to the American Joint Commission on Cancer, seventh edition, classification) clear-cell renal-cell carcinoma; had received no previous systemic therapy for advanced disease;*

Ehk siis kaasati kõik pt, hoolimata nende prognostilisest skoorist.

*Efficacy was assessed in the intention-to-treat population, which included all patients who underwent randomization.*

Seega oli uuringu esmaseks tulemusnäitajaks PFS/OS hinnatuna kogu kaasatud populatsioonis. Arvan, et sellise otsuse aluseks on olnud uuringu disain. Umbes 30% kaasatud pt olid hea prognoosigrupis, see pole väga väike number, saab võrdlust teha küll. Kuid olen arvamusel, nagu ka oma hinnangus kirjutasin, et algselt hea prognoosi grupi pt, võib vajada ühel hetkel kombineeritud ravi. Võrdluseks CheckMate 214 uuringusse hea prognoosi grupi pt ei kaasatud (arvan, et just toksilisust silmas pidades).