

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	11. mai 2020

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.

Käimasolevas III faasi randomiseeritud uuringus IMvigor130⁵ võrreldakse atesolizumabi monoterapia ning atesolizumabi ja platinapõhise kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kes ei ole eelnevalt lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud. Pärast elulemuse andmete esmast

läbivaatamist peatati sõltumatu andmejärelvalve komitee soovitusel ravi atesolizumabi monoterapiaga madala PD-L1 ekspressiooniga (<5%) patsientide alarühmas nende vähenenud üldise elulemuse tõttu¹. Uuringu esmased tulemused publitseeriti 2019. aastal ESMO kongressil. Uuringusse värvati 1213 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti (tsiplatiinile sobilikud ja mittesobilikud). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 kolme ravirühma:

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

Atesolizumabi monoravi rühmas (B) oli üldine elulemus ITT populatsioonis 15,7 kuud, keemiaravi rühmas (C) 13,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 1,02 (95% UI 0,83-1,24). PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$ patsientidel ei olnud atesolizumabi monoravi rühmas üldise elulemuse mediaani veel saavutatud ja keemiaravi rühmas oli see 17,8 kuud, HR 0,68 (95% UI 0,43-1,08)⁶. Tegemist on esialgsete tulemustega, mis on avaldatud vaid konverentsiettekandena, lõplikke tulemusi ja täismahus teadusartiklit uuringu kohta avaldatud pole. Puuduvad ka tulemused tsisplatiin-sobimatute patsientide alarühma kohta.

1.3. Alternatiiv

Kuni 50% kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi neerupuudulikkuse, kehva üldseisundi või kaasnevate haiguste tõttu. Neile patsientidele on eelistatavam gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi⁷. 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 tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme.

Euroopa Uroloogide Ühingu (*European Association of Urology*, EAU) ravijuhend⁸ soovib metastaatilise põievähiga tsisplatiin-sobimatutele PD-L1 positiivsetele patsientidele esimeses ravireas kontrollpunkti inhibiitoreid pembrolizumabi või atesolizumabi (tõenduspõhisuse aste 2a, tugev soovitus).

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendi⁹ 2019. aasta elektroonilises uuenduses¹⁰ soovitatakse kaugelearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, ravi karboplatiini sisaldava kemoterapiaga, näiteks karboplatiin + gemtsitabiiniga (II, B). PD-L1 positiivsetele patsientidele tuuakse mõistlike ravivalikutena välja ka pembrolizumab (III, B) ja atesolizumab (III, B).

EAU-ESMO konsensusliku avalduse järgi on tsisplatiin-sobimatutele, PD-L1 positiivsetele metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele esimeses ravireas karboplatiinil põhinev keemiaravi arvestatav ravivalik kuni kontrollpunkti inhibiitorite käimasolevate III faasi randomiseeritud uuringute tulemuste selgumiseni⁸.

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend¹¹ soovib patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, esimeses ravireas eelistatult gemtsitabiin + karboplatiini. Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atesolizumabi või pembrolizumabi. Kõik soovitusel on 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 kontsentratsiooniga 1200 mg/20 ml 20 ml N1 kohta: [redacted] 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*)¹² soovib atesolizumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames ravinaivsetele 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). Eelnevast 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, uusi andmeid kogutakse kuni detsembrini 2020, misjärel hinnatakse uuesti ravimi hüvitamist NHS (*National Health Service*) kaudu.

Šotimaa (*Scottish Medicines Consortium, SMC*)¹³ 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 farmakoökoonoomilise 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 (ΔLY) ja 1,22 kvaliteedile kohandatud eluaastat ($\Delta QALY$), kulutõhususe näitaja on [REDACTED] eurot/QALY.

Esitatud analüüsi tulemuste võrdlemisel Šotimaa analüüsi tulemustega nähtub, et Šotimaale¹³ 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 Inglismaa¹² 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 [REDACTED] euronit/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 arvatavast 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 Šotimaa¹⁴ pidanud pembrolizumabi puhul õigeks 10-aastast horisonti ja Kanada¹⁵ on kasutanud 5-aastast ajahorisonti.

Kuna puuduvad otsesed võrdlusandmed atesolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse erinevuse kohta, tugineb analüüs kaudsetele võrdlustele ja mitmetele eeldustele. Lisaks tuleb tähele panna, et uuringus IMvigor210 oli tsisplatiin-sobimatute patsientide kohordis PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$ vaid 32 patsienti. Seetõttu tuleb alarupi tulemustesse suhtuda ettevaatusega. 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 ravirea 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:

- Hematoksüliin-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 kemoterapiakuur“) kulumudelilist ja ravi kestus keemiaraviga (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. *et al* uuringule¹⁶.

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 ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca [redacted] eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse "Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese raviga valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi" lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Atesolizumabi efektiivsusandmed uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel tuginevad II faasi kontrollgrupita uuringule ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Uuringu IMvigor130 tulemused võivad anda täiendavat informatsiooni taotletava ravi kliinilise kasu kohta, kui tehakse alagrupianalüüs tsisplatiinsobimatute patsientide ravitulemuste kohta. 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.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190903145849/anx_145849_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 LBA14_PR – Grande, E., Galsky, M., Arranz Arija, J. A., *et al.* IMvigor130: efficacy and safety from a Phase 3 study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). URL: <https://www.esmo.org/oncology-news/Adding-Atezolizumab-to-Front-Line-Platinum-Based-Chemotherapy-Improves-Progression-Free-Survival-in-mUC>

⁷ 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.

⁸ Witjes, J. A. *et al.* Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. URL: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_8

⁹ Bellmunt, J. *et al.* (2014). Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25(Supplement 3), iii40–iii48.

¹⁰ Esmo Guidelines Committee. (2019, Detsember 16). eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2>

¹¹ Flaig, T. W. *et al.* Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

¹² <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>

¹³

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

¹⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf>

¹⁵

https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10177PembrolizumabMUC%28firstline%29_FnRec_RED_ACT_Post_03Oct2019_final.pdf

¹⁶ 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.