

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (<i>combined positive score, CPS</i>) ≥ 10 |
| Taotluse number | 1421 |
| Kuupäev | 11. mai 2020 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score, CPS*) ≥ 10 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi Keytruda (pembrolizumab) müügiloajärgse näidustusega lokaalselt kaugelearenenud 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

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2, potentseerides seeläbi T-raku vastuseid, sh kasvajakavastaseid vastuseid¹.

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus KEYNOTE-052⁴ hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes ei olnud varasemalt kaugelearenenud haiguse raviks süsteemset keemiaravi saanud ja kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsientidele manustati iga 3 nädala tagant intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr, milleks loeti täielikku või osalist ravivastust (RECIST versiooni 1.1 järgi), ITT populatsioonis ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 374 patsienti, kellest 370 patsienti said vähemalt ühe doosi pembrolizumabi. Jälgimisperioodi mediaaniga 11,4 kuud oli objektiivse ravivastuse määr ITT populatsioonis 29% (95% UI 24-34%), PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel 47% (95% UI 38-57%). Üldise elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 11,3 kuud (95% UI 9,7-13,1 kuud)¹ ja CPS-ga ≥ 10 patsientidel 18,5 kuud

(95% UI 12,2-28,5 kuud)⁵. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli üldpopulatsioonis 2,2 kuud (95% UI 2,1-3,4 kuud)¹, PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel 4,9 kuud (95% UI 3,8-10,8 kuud)⁵.

Hetkel on käimas III faasi uuring KEYNOTE-361, milles hinnatakse pembrolizumabi efektiivsus ja ohutust kas monoterapiana või koos platiinipõhise keemiaraviga (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) võrreldes esimese rea keemiaraviga kauglearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel⁶. Andmejärelvalve komitee soovitude alusel peatati uuritava määramine pembrolizumabi monoterapiat ravirühma, kui patsiendi kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga < 10 , kuna esialgsed andmed näitasid neil patsientidel vähenenud elulemust võrreldes standardse keemiaraviga¹.

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale kaudse võrdluse pembrolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse kohta. Analüüsi järgi parandab pembrolizumab nii üldpopulatsioonis kui ka PD-L1 CPS ≥ 10 patsientidel üldist elulemust. Kuna analüüs tugineb üheharulistele uuringutele, tuleb selle tulemusi tõlgendada ettevaatusega. Lisaks pole karboplatiini + gemtsitabiini efektiivsust uuritud eraldi PD-L1 CPS ≥ 10 patsientidel. NICE leidis enda hinnangus⁷, et neile esitatud kaudne võrdlus pole valideeritud, mistõttu võeti lisaks arvesse otsesest võrdlust KEYNOTE-052 ja De Santis, M. *et al* uuringute⁸ vahel, kuna viimane oli analüüsi kaasatutest suurim, kõige paremini läbi viidud ja pikima jälgimisajaga ning uuringusse kaasatud patsientide algnäitajad olid sarnased KEYNOTE-052 patsientide näitajatega. De Santis, M. *et al* uuringu järgi oli üldine elulemus karboplatiin + gemtsitabiiniga 9,3 kuud ja progressioonivaba elulemus 5,8 kuud.

1.3. Alternatiiv

Kuni 50% kauglearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi neerupuudulikkuse, kehvast üldseisundist või kaasnevate haiguste tõttu. Neile patsientidele on eelistatavam gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi⁹. Alternatiiviks on eelmiste kombinatsioon paklitakseeliga või platiinivaba kombinatsioon (nt paklitakseel + gemtsitabiin) või monokemoterapia².

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kusetee kasvaja kemoterapiakuur“, mis aga ei sisalda tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme.

Euroopa Uroloogide Ühingu (*European Association of Urology*, EAU) ravijuhend¹⁰ soovib metastaatilise põievähiga tsisplatiin-sobimatutele PD-L1 positiivsetele patsientidele esimeses ravireas kontrollpunkti inhibiitoreid pembrolizumabi või atesolizumabi (tõendus põhiseaste 2a, tugev soovitus).

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendi¹¹ 2019. aasta elektroonilises uuenduses¹² soovitatakse kauglearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, ravi karboplatiini sisaldava kemoterapiaga, eelistatult 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 selgumiseni¹⁰.

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend¹³ soovib patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, esimeses ravireas eelistatult gemtsitabiin +

karboplatiini. Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski plaatinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atesolizumabi või pembrolizumabi. Kõik soovitused on kategooria 2A.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi soovitatav annus monoterapiiana on kas

- 200 mg iga kolme nädala järel või
- 400 mg iga kuue nädala järel¹.

Müügiloa hoidja esindaja on teinud hinnapakkumise, mille järgi maksab pembrolizumabi annus 200 mg haigekassale [REDACTED] eurot. Sellele vastab ühe nädala ravi maksumus [REDACTED] eurot. Uuringus KEYNOTE-052 oli PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientide progressioonivaba elulemus 4,9 kuud ehk ca 21 nädalat, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks, kui ravi kestab progressioonini, [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁷ soovib pembrolizumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, järgmistel tingimustel:

- kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 ;
- ravi pembrolizumabiga lõpetatakse pärast 2-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu (*managed access agreement*) tingimusi.

Komitee võttis arvesse, et pembrolizumabi kliinilise kasu suurus tsisplatiin-sobimatutel patsientidel võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega on ebaselge, kuna seda on uuritud vaid võrdlusrühmata uuringus. Hinnangu koostamise ajal oli uuring KEYNOTE-052 veel käimas, mistõttu oli ebakindel ka pembrolizumabi pikaajaline kasu. Eelnevast tulenevalt oli ka kulutõhusus väga ebakindel. Siiski nähti, et ravimil on potentsiaali olla kulutõhus, kuid on vaja koguda rohkem tõendeid selle kliinilise efektiivsuse kohta (uuringu KEYNOTE-052 pikaajalised tulemused ja uuring KEYNOTE-361), seniks soovitatakse pembrolizumabi kasutamist vähiravifondi raames.

Šotimaa (SMC)¹⁴ ei soovita pembrolizumabi kasutamist monoterapiiana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele keemiaravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 . Põhistsenaariumi korral oli kulutõhususe näitaja 36 147 £/QALY, kuid analüüsis oli mitmeid puuduseid ja ebakindlusi. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud pembrolizumabi suuri ravikulusid võrrelduna ravist saadava kasuga ega esitanud piisavalt tugevat kliinilist ja majanduslikku analüüsi.

Kanada (pCODR)¹⁵ ei soovita pembrolizumabi hüvitamist lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski plaatinat sisaldav keemiaravi ei sobi. Kuigi komitee hinnangul on taotletaval sihtgrupil katmata ravivajadus, tehti negatiivne otsus tulenevalt ebakindlusest seoses pembrolizumabi kliinilise kasu suurusega (nii progressioonivaba kui ka üldise elulemuse ja elukvaliteedi vaatest) võrreldes olemasoleva raviga (gemtsitabiin + karboplatiin või monokemoterapia). Eelnimetatud puudusest tingituna ei olnud võimalik ravimi kulutõhususe kohta usaldusväärseid järeldusi teha.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi pembrolizumabi vs gemtsitabiin + karboplatiini kombinatsiooni ja gemtsitabiini monoteeraapia kohta lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10 . Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest üksteist välistavast tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudeli ajahorisont on 15 aastat, tulused ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-052 PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientide alagrupi tulemustele ja võrdlusravi osas kaudsele võrdlusele. Analüüsi järgi võidetakse pembrolizumabiga võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 1,92 ja võrreldes gemtsitabiiniga 1,97 eluaastat (Δ LY) ning vastavalt 1,55 ja 1,59 kvaliteedile kohandatud eluaastat (Δ QALY), kulutõhususe näitajad on vastavalt [redacted] eurot/QALY ja [redacted] eurot/QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutab tulemust enim üldise elulemuse ja ravi kestuse modelleerimiseks kasutatud funktsioonide valik, pembrolizumabi annuse intensiivsus ja üldise elulemuse riskitiheduste suhe (HR) karboplatiin + gemtsitabiin vs pembrolizumab.

Eestile esitatud analüüsis on kasutatud pikemat ajahorisonti, kui eelmises punktis kajastatud võrdlusriigid on kohaseks pidanud: Šotimaa on pidanud õigeks 10-aastast horisonti ja Kanada on kasutanud 5-aastast horisonti. Kanada on ajahorisondi lühendamisel 10 aastalt viiele saanud Δ LY tulemusteks vastavalt 1,18 ja 1,22 ning Δ QALY 0,87 ja 0,90. Need väärtused on oluliselt madalamad Eestile esitatud analüüsi tulemustest. Lisaks jäävad esitatud analüüsis silma kõrged tervisekasu (*utility*) väärtused: 0,842 progressioonivabas ja 0,800 progresseerunud staadiumis. Šotimaa ja Inglismaa analüüsides on kasutatud väärtuseid vastavalt 0,678 ja 0,614. Esitatud analüüsis on ravi pembrolizumabiga piiratud 2-aastase perioodiga, kuid on eeldatud, et pembrolizumabi raviefekt seejärel ajas ei vähene. NICE'i hinnangul pole eluaegne püsiv raviefekt usutav.

Eelkirjeldatule tuginedes muutis haigekassa esitatud analüüsis tervisekasu väärtuseid, kasutas 10- ja 5-aastast ajahorisonti ning mõlemal juhul arvestas lisaks ka pembrolizumabi tervisekasu kadumisega (HR jõuab 1-ni). Muudatuste tulemusel langes võidetud QALY-de arv võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga kuni 0,70-ni ja võrreldes gemtsitabiini monoteeraapiaga 0,73-ni, kulutõhususe näitaja tõusis vastavalt kuni [redacted] euroni/QALY ja [redacted] euroni/QALY (vt ka tabelist 1).

Tabel 1. Pembrolizumabi kuluefektiivsuse analüüsi tulemused. Haigekassa kordusanalüüs muutes tervisekasu väärtuseid, ajahorisonti ja raviefekti püsimise eeldust ravi lõpetamisel.

| Muudetud sisend | Tervisekasu | | Tervisekasu + 10 a horisont | | Tervisekasu + 5 a horisont | | Tervisekasu + 10 a horisont + efekti kadumine | | Tervisekasu + 5 a horisont + efekti kadumine | |
|-----------------|-------------|------------|-----------------------------|------------|----------------------------|------------|---|------------|--|------------|
| | Gem+ karbo | Gem | Gem+ karbo | Gem | Gem+ karbo | Gem | Gem+ karbo | Gem | Gem+ karbo | Gem |
| Võrdlus-ravi | | | | | | | | | | |
| Δ LY | 1,92 | 1,97 | 1,69 | 1,74 | 1,19 | 1,24 | 1,47 | 1,54 | 1,09 | 1,14 |
| Δ QALY | 1,21 | 1,24 | 1,07 | 1,10 | 0,76 | 0,79 | 0,93 | 0,97 | 0,70 | 0,73 |
| ICER (€/QALY) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Analüüsi suurimaks puuduseks võib aga lugeda asjaolu, et puuduvad otsesed võrdlusandmed pembrolizumabi ja keemiaravi efektiivsuse erinevuse kohta, mistõttu tugineb analüüs kaudsele võrdlusele. Seetõttu on esitatud analüüsiga seotud märkimisväärne ebakindlus.

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 neist raviks 40-45 patsienti. Nendest ca 30% on kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 , seega on esimese ravirea patsientide arvuks aastas prognoositud 11-15.

Taotletava teenuse kasutamiseks tuleb ka laboratoorselt kinnitada kasvaja PD-L1 ekspressioon CPS-ga ≥ 10 , 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 kemoteeraapiakuur“) kulumudelist ja ravi kestus keemiaraviga (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. *et al* uuringule⁸.

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 kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta pembrolizumabi müügiloajärgset näidustust uroteliaalse kartsinoomi I ravireas ning asjaolu, et uuringusse KEYNOTE-052 olid kaasatud patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 2 , ja ravi võis kesta maksimaalselt 2 aastat. 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 pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga ≥ 10 | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Onkoteeraapia Ühing | |
| Teenuse alternatiivid | Jah | gemtsitabiin + karboplatiin |

| | | |
|--|--|--|
| Kulutõhusus | Ebaselge | |
| Omaosalus | Ei | |
| Vajadus | ca 15 patsienti | |
| | Keskmiselt 21 ravinädalat patsiendi kohta | |
| Teenuse piirhind | ███ 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 CPS-ga ≥ 10 ja kes pole kaugelearenenud/metastaatilise haiguse ravi saanud. Ravi võib kesta haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat. |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | Ca ███ eurot | |
| Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta | Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Pembrolizumabi efektiivsusandmed uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel tuginevad II faasi kontrollgrupita uuringule KEYNOTE-052 ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. PD-L1 CPS-iga ≥ 10 patsientide üldise elulemuse mediaan oli KEYNOTE-052 uuringus 18,5 kuud, tegemist oli sekundaarse tulemusnäitajaga. Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on karboplatiin + gemtsitabiin raviskeemiga elulemuse mediaan De Santis <i>et al.</i> uuringu järgi 9,3 kuud ja meta-analüüsi järgi 8,39 kuud. Uuringu KEYNOTE-361 tulemused võivad anda täiendavat informatsiooni taotletava ravi efektiivsuse kohta võrreldes keemiaraviga, kui tehakse alagrupianalüüs tsisplatiinsobimatute patsientide ravitulemuste kohta. Otseste võrdlevate efektiivsusandmete puudumise tõttu on taotletava teenuse kliiniline kasu ebaselge ja see muudab ka esitatud kuluefektiivsuse analüüsi tulemuse ebakindlaks. Eelnevast tulenevalt ei saa haigekassa toetada teenuse hüvitamist. | |

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-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). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 18(11), 1483-1492.

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02335424?term=keynote-052&draw=2&rank=1>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82606837115077>

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Witjes, J. A. *et al.* Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. URL: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_8

¹¹ Bellmunt, J. *et al.* (2014). Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25(Supplement 3), iii40–iii48

¹² 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>

¹³ 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

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