

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	Taotlus nr 1540
<b>Kuupäev</b>	30.11.2022

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitusel tehtud.*

Taotlus on esitatud pembrolisumaabi rakendamiseks adjuvantravina neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni. Adjuvantravi näidustus neeruvähi patsientidele on fikseeritud ravimi pembrolisumaab (monoteraapia) nii eesti- kui ingliskeelses ravimi omaduste kokkuvõttes (monoteraapia on näidustatud neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni). Seejuures on mõlemas dokumendis esile toodud spetsiifiliselt uuringus rakendatud nn. kõrge riskiga patsiendigrupi täpne kirjeldus (1, 2).

Taotluses ja tooteinfos esitatud andmed põhinevad kliinilisel randomiseeritud uuringu Keynote-564 30-kuulise jälgimisanalüüsil: „*Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*“ (3).

Kommentaari: Taotluses esitatud näidustus põhineb õigetel ja asjakohastel alustel. Ainsa puudusena võib märkida, et taotlus põhineb hetkel ainult ühel 3 faasi uuringu andmetel.

Käesoleval hetkel Eestis taotletavat teenust antud uuringus esindatud patsiendigrupile ei osutata.

Adjuvantset medikamentosset ravi neeruvähiga patsientidele käesoleval hetkel Eesti Tervisekassa teenuste loetelus ei ole (4, 5).

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

*Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.*

Taotluses on viidatud, et Eesti Vähiregistri andmetele toetudes „diagnoositakse Eestis 294 esmast neeruvähi haigusjuhtu (andmed aastatest 2018-2019). Nendest patsientidest on kõrge või mõõduka riskiga kokku umbes 50-51 patsienti“.

Andmete allikale ei ole taotluses viidatud, mistõttu tõesust pole võimalik kontrollida.

Esiteks jääb selgusetuks, kas tegemist on mainitud aastate lõikes keskmiselt (mediaan) diagnoositud esmasjuhtude arvuga. Teiseks jääb selgusetuks milliseid patsiente on taotleja silmas pidanud osutades kõrge ja mõõduka riskiga patsientide arvule.

Lisaks on taotluses viidatud, et „eeldatav 5-aasta metastaasidevaba elulemus madala-, keskmise- ja kõrge riski korral on vastavalt 95%, umbes 80% ning alla 40% (retrospektiivselt)“.

Andmete allikale ega kohaldatud riskimudelile ei ole taotluses viidatud, mistõttu tõesust pole võimalik kontrollida, kas iseloomustus on ajakohane.

Kommentaari: Esitatud iseloomustus on üldsõnaline. Kuigi taotlusega seonduva patsiendigrupi hulka Eestis on vaieldamatult väga raske hinna, on siiski taotluses esitatud patsientide arvuni jõudmise tee ebaselge. Esitatud väidete kohta puuduvad kontrollitavad viited, mistõttu antud lõigu asjakohasust hinnata ei saa.

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

*Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.*

*Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus<sup>1</sup>, täpsus<sup>2</sup>, spetsiifilisus<sup>3</sup>, tundlikkus<sup>4</sup> ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.*

*Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:*

---

<sup>1</sup> Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

<sup>2</sup> Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

<sup>3</sup> Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

<sup>4</sup> Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Taotluses toetatakse ainult ühe kliinilise uuringu (Keynote-564) tulemustele (3). Tegemist on mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimed, platseebokontrollitud III faasi uuringuga, millele käesoleva hetkeni analoogseid võrreldavaid uuringuid publitseeritud ei ole.</p> <p>Uuritavate koguarv (994) on esinduslik arvestades neeruvähi esinemisagedust ning kirurgilise ravi rakendatavust.</p> <p>Uuritavad olid jaotatud kolme uuringukohorti kasutades uuringupõhiselt loodud riskigruppide mudelit keskmise-kõrge ja kõrge, kusjuures kõrges riskigrupis on omakorda kaks kohorti. Kohordid on tasakaalus võrreldena platseebogrupiga, samas kohordisiseselt on esindatud peamiselt keskmise-kõrge riskirühma patsiendid (86% pembrolisumaabigrupis).</p> <p>Uuringugrupid olid tasakaalustatud lähtudes vanusest, soost, ECOG staatusest, geograafilisest paiknevusest, rassist, nefrektoomia tüübist, primaatumori suurusest, kasvaja diferentsiooniastmest, lümfisõlmede haaratusest, uuringueelsest metastaatilise staatusest, uuringupõhisest riskikategooria määratlusest, sarkomatoidse alatüübi olemasolust, PD-L skoorist.</p> <p>Vanuselist jaotuvust jälgides on uuringus nooremaeliseid (pembrolisumaabigrupis 68% alla 65-aasta vanuses) rohkem. Uuringu mediaanvanus on 60 eluaastat.</p> <p>Sooliselt on uuringus rohkem mehi (pembrolisumaabi grupis 70% ja platseebogrupis 72%). Hõlmatud on väga heas ja heas üldseisundis patsiendid: pembrolisumaabigrupis 85% olid ECOG 0 ja 15% ECOG 1. Rahuldava üldseisundiga ECOG 2 või suurema skooriga patsiente hõlmatud ei olnud.</p> <p>Enamikel patsientidest oli tehtud radikaalne nefrektoomia (pembrolisumaabi grupis 93%) ning 90% juhtudest pembrolisumaabi grupis oli tegemist pT3 kasvajaga (vastavalt pT1 2%, pT2 5% ja pT4 3%). Pembrolisumaabi grupis 94% juhtudest oli tegemist N0 kasvajaga ning 94% juhtudest M0 kasvajaga.</p> <p>Uuringuspetsiifilisse keskmisesse kõrgesse pemnrolisumaabi gruppi kuulus 86% patsientidest, M0 kõrgesse riskigruppi 8% ning M1 rsikigruppi 6% patsientidest.</p>
---	---

	<p>Sarkomatoidset kasvaja oli kinnitatud 10% pembrolisumaabi grupi patsientidest. PD-L skoor oli määratletud 99% pembrolisumaabigrupi patsientidest, neist 74% oli see positiivne (<math>\geq 1</math>).</p> <p><u>Kommentaar:</u> Antud uuringus domineerisid nooremaelised (mediaanvanus 60 eluaastat), väga heas üldseisundis (ECOG 0) mehed. Eelnevalt oli rakendatud ülekaalukalt maksimaalset radikaalset kirurgilist ravi (nefrektoomia), kusjuures lümfisõlmede haaratus või metastaase esines harva (vastavalt 6% ja 6%). Ülekaaluka osa uuringupatsientidest moodustasid patsiendid pT3 kasvajaga, kusjuures pole avaldatud kui suurel hulgal neist patsientidest esines ainult pT3 ilma täiendavalt riski tõstavate faktoriteta (nt sarkomatoidne kasvaja). Samuti ei olnud jaotuvust pT3 piires ehkki pT3a, pT3b ja pT3c on erinevate prognostiliste väljunditega.</p> <p>Sarkomatoidse kasvajaga patsiente oli uuringus vähe, pembrolisumaabigrupis ainult 10%. PD-L negatiivsuse skoori piir oli fikseeritud madalal tasemele (<math>&lt;1</math>). Pembrolisumaabi grupis hinnati PD-L negatiivseks 25% patsientidest.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Taotluses on märgitud manustusperioodiks kuni 1 aasta sagedusega iga 3 nädala järel 200 mg pembrolisumaabi intravenoosselt.</p> <p>Uuringus (Keynote-564) oli määratletud maksimaalne manustuskordade arv kuni 17, mis arvutuslikult ühtib 52 nädalaga ehk 1 aastas olevate täisnädalate arvuga.</p> <p>Doosi modifikatsioon uuringus polnud lubatud. Doosi manustamise intervalli oli lubatud pikendada juhul kui esinesid immuunravist tingitud kõrvalnähud (vastavalt <i>Grade 2</i> või suurem), vajadusel ravi lõpetati.</p> <p>Ravi lõpetati kasvaja progressiooni või retsidiivi või uues kasvaja tekkel, raseduse korral või kaasuva haiguse ägenemisel või korduva <i>grade 2</i> või suurema skooriga pneumoniidi tekke korral. Lisaks võidi lõpetada ravi patsiendi või uuriva arsti otsusel</p> <p>Ravi lõpetamise otsuse korral ei olnud lubatud ravimi manustamist enam jätkata.</p> <p><u>Kommentaar:</u> Uuringu manustuskäsitlus vastab tänapäevases kliinilises praktikas üldiselt rakendatavatele</p>

	adjuvantravi ning pembrolisumaabi kasutuse põhimõtetele.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Taotluse aluseks olevas uuringus võrdlusravimit ei ole.
Uuringu pikkus	<p>Taotluse aluseks oleva uuringu aktiivravi osa vältas maksimaalselt 1 aasta (kuni 17 manustuskorda). Taotlus on esitatud vaheanalüüsi (seisuga 14.juuni 2021) andmetele tuginedes, kus jälgimisperioodi mediaan oli 30,1 kuud (3).</p> <p>Jälgimisperiood uuringus oli defineeritud kui ajaperiood alates randomiseerimisest kuni vaheanalüüsini.</p> <p><u>Kommentaar:</u> Adjuvantravi pikkus 1 aasta on adjuvantsetes immuunravi uuringutes enimlevinud ravivältus (6). Jälgimisperioodi pikkus kestusega 2,5 aastat alates randomiseerimisest on väga lühike tegemaks üheseid järeldusi ravi pikaajalisema efektiivsuse kohta. Elulemus ainuüksi peale radikaalset kirurgilist ravi, isegi juhul kui tegemist on metastaatilise neeruvähiga, võib olla äärmiselt pikaajaline (7, 8)</p>
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks antud uuringus oli valitud uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus.</p> <p><u>Kommentaar:</u> Haigusvaba elulemus on kasutusel kui asendustulemusnäitaja, mida sageli kasutatakse adjuvantravi kliinilistes uuringutes nende pikaajalise kestuse tõttu. Haigusvaba elulemuse kasutamisel eeldatakse, et haigusvaba perioodi pikenemine annab lõppkokkuvõtteks ka elulemuse pikenemise. Üldiselt eeldatakse, et adjuvantse uuringu üldise elulemuse pikenemise tõestamiseks võrdlusuuringutes võib kuluda aastaid. Seega on haigusvaba elulemuse asetamine esmaseks tulemusnäitjaks täiesti asjakohane (9).</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Taotluses on esile toodud, et uuringu publikatsiooni ja EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte ajakohastatud efektiivsuse andmed kohaselt näidati statistiliselt olulist haigusevaba elulemuse paranemist, DFS riskitiheduse suhe oli 0,63 (DFS HR 0.63; 95% CI 0.50–0.80; p &lt; 0.0001), mis tähendab, et pembrolisumaab ravirühmas patsientide haigusevaba elulemus paranes 37%, võrreldes</p>

	<p>platseeboga.</p> <p>Ajakohastatud analüüsi ajal oli DFS riskitiheduste suhe (95% CI): - 0,68 (0,52; 0,89) M0-retsidiivi mõõdukalt suure riskiga patsientide alamrühmas, -0,60 (0,33; 1,10) M0-retsidiivi suure riskiga patsientide alamrühmas -ja 0,28 (0,12; 0,66) M1 NED-ga patsientide alamrühmas.</p> <p><u>Kommentaari:</u> Kui võrrelda Keynote-564 uuringu 30-kuulise jälgimisaja tulemusi eelmise (24-kuulise) analüüsiga(10), siis haiguvaba elulemuse osas on toimunud paranemine – HR on langenud 0.68 allapoole väärtuseni 0.63, mida saab hinnata lihtsalt positiivseks trendiks.</p> <p>Sellest hoolimata tuleks pöörata tähelepanu patsiendigrupile M0, kus HR on küll 0.6 kuid vahemikus 0.33-1.10). Seega ei saa kindlalt väita, et statistiline olulisus hõlmaks ühtlaselt kõiki pembrolisumaabi patsiendigruppe.</p> <p>Hinnates haigusvaba elulemuse subgruppide analüüsi, saab esile tuua, et grupina, kes näib edu saavat pembrolisumaabist, on M1 grupi patsiendid. Samas on see grupp väga väike (29 patsienti). Ülejäänud subgruppide osas on toimunud võrreldes eelmise analüüsiga samuti vähene positiivne nihe, millest vahest mainimist vääriks PD-L negatiivsete ja PD-L positiivsete vahelise erinevuse vähenemine.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisene efektiivsuse tulemusmõõdik oli üldine elulemus (OS).</p> <p><u>Kommentaari:</u> Üldine elulemus on kliinilistes uuringutes väga oluline tulemusnäitaja andes tegeliku vastuse küsimusele, kas uuringus toimunud sekkumine annab patsientidele mingit elulemuse edu või mitte. Eriti oluline on selline tulemusnäitaja adjuvantses ravis, kus eeldatakse, et sekkumisega saavutatakse lisanduvaid eluaastaid säilitades samaaegselt võimalikult parim elukvaliteet. Kuna adjuvantravi patsiendid elavad suhteliselt pikaajakselt, siis on elulemuse andmete tulemuste saamine pikaajaline protsess. Seega on üldise elulemuse asetamine teiseks tulemusnäitajaks igati asjakohane.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Taotluses on välja toodud, et andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt vastavalt ajakohastatud analüüsi tulemustele jälgimisperioonida 29,7 kuud, ei olnud OS tulemused veel lõplikud: pembrolisumaabi harus</p>

	<p>esines 23 surmajuhtu 496 patsiendi seas ja platseeboharus 43 surma 498 patsiendi seas. Põhinedes Keynote-564 uuringu publikatsioonile, jälgimisperioodiga 30,1 kuud oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,52 (OS HR 0.52; 95% CI 0.31–0.86).</p> <p><u>Kommentaari:</u> Kuna vastavalt uurijate poolt avaldatud viimasele publikatsioonile üldises elulemuses statistilist olulisust 30 kuu lõikes veel pole, siis praegusel hetkel ei saa veel ka väita, et ravi pembrolisumaabiga annaks patsientidele kliiniliselt või statistiliselt olulist eelist.</p> <p>Kui hinnates uuringus hõlmatud riskigruppide elulemust, siis annab UISS 5-aasta haigusvaba elulemused järgnevalt: pT2 80% (G4), pT3 55-80%, pT4 55% (8). Seega on hetkel OS tulemustele mingit hinnangut anda liiga vara.</p>
--	--

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

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Taotluses on esile toodud toote omaduste kokkuvõttes esitatud ohutuse andmed.

Kommentaari: Taotleja poolt esitatud toote üldinformatsioon on asjakohane. Siiski tuleb pöörata tähelepanu asjaolule, et selline informatsioon ei peegelda spetsiifilisemalt (käesoleval juhul eelnevalt kirurgiliselt ravitud neeruvähiga patsientidel) avaldunud kõrvaltoimeid. Siiani avaldatud Keynote-564 publikatsioonides pole uurijad täheldatud olulisi erinevusi võrreldes varasemalt registreeritud pembrolisumaabi kõrvaltoimete andmetega. Siiski oleks korrektne kui taotleja iseloomustaks kõrvaltoimeid, mis esinesid patsiendigrupil, kellel ravimit taotletakse.

Keynote-564 uuringus tekkisid 32% uuritavatest pembrolisumaabi grupis *Grade 3* või suuremad kõrvaltoimed, samal ajal kui platseebo grupis oli kõrvaltoimeid 17%. Pembrolisumaabi grupi patsientidest said 61% kätte kõik planeeritud 17 ravikuuri. Pembrolisumaabi grupi patsientidest 39% lõpetasid ravi planeeritust varem, seejuures 21% juhtudest olid põhjuseks kõrvalnähtud ning 11% juhtudest kasvaja retsidiiv. Platseebogrupis lõpetasid kõik 17 ravitsükli 74% patsientidest, ravi katkestamise põhjuseks oli kasvaja retsidiiv 20%.

Uuringu Keynote-564 kõrvalnähtude andmetes domineerivad väga suures osas erinevad immuunsüsteemi haigestumised. Taotluses on rõhutatud, et uusi kõrvalnähte ei täheldatud. Samas tuleks tähelepanu pöörata asjaolule, et pembrolisumaabigrupis registreeriti 36% kõrvalnähte, mis tähendab arvuliselt 174 patsiendil (platseebugrupis vastavalt 7% ehk 34 patsienti). Seejuures olid kõrvaltoimed oma olemuselt väga erinevaid organsüsteeme haaravad, ning nende hulgas oli ka potentsiaalseid väga eluohtlikke (nt. tserebellaarsündroom, müokardiit, pleuroperikardiit). Kuigi uuringu käigus ühtegi ravimist tingitud surma ei registreeritud, siiski tõsisid kõrvalnähte oli pembrolisumaabi grupis 12% ja

platseebo grupis 1%. Hüpotüreosis tekkis pembrolisumaabi grupis 21% (103 patsienti), hüpertüreosis 13% (62 patsienti), samal ajal platseebogrupis tekkis hüpotüreosis vaid 4% patsientidest ning hüpertüreosisi ei tekkinud. Kõrgdoosis glükokortikoide tuli manustada pembrolisumaabigrupist 37 patsiendile, platseebogrupis 3 patsiendile (3). Eeltoodud andmed osutavad osajaolule, et kõrvalnähtude avaldumine pembrolisumaabigrupis on väga sagedane ning kõrvalnähtude varieeruvus väga suur.

## 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Teenuse kohta on olemas tõenduspõhised andmed.

## 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

*Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.*

Taotleja on maininud alternatiivsete ravidena teenuskoodi 352R - neeruvähi kasvaja kemoterapiakuure temsirolimuse või nivolumabiga.

Kommentaar: Teenuskood 352R ei ole kohaldatav adjuvantses ravis, mistõttu seda alternatiivsena käsitleda ei saa. Lisaks eeltoodudel tuleb rõhutada, et temsirolimusega pole siiani toimunud neeruvähi adjuvantse ravi kliinilist randomiseeritud uuringut (on olnud teine mTOR – everolimus EVEREST uuringus). Nivolumabiga on tehtud uuring perioperatiivselt (PROSPER uuring (11)) ning kombinatsioonis ipilimumabiga adjuvantses ravis ning kummalgi juhul statsistilist erinevust ei olnud (uuring CheckMate914) (12).

Pigem võiks osutada, et piiratud ulatuses võiks olla alternatiivse ravina teatavatel juhtudel uuringus hõlmatud patsiendigrupile kohaldatav täppiskiiritusravi (13, 14). Seejuures on täppiskiiritusravi oma olemuselt patsiendi immuunsüsteemi moduleerivate omadustega, mistõttu selle ravimeetodi puhul saab loota ka süsteemsemale toimele (15).

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

*Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.*

Taotluses on välja toodud 4 Euroopa riikides rakendatavat soovitusjuhust.



1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 3.2023 Kidney Cancer)
2. The 2022 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Renal Cell Carcinoma (16)
3. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 28 September 2021 (17)
4. ESMO-MCBS Scorecard (18)

Kommentaari: Ainsana on eeltoodud ravisoovitustes klassifitseerinud kõrgeima (A kategooria) adjuvantravi pembrolisumaabiga neeruvähi patsientidele *ESMO-MCBS Scorecard*.

Ülejäänud ravijuhistes on ekspertgruppide soovitused jäänud tagasihoidlikuks, kirjeldades seda pigem kui võimalust. Situatsioonis, kus *ESMO-MCBS Scorecard* kategooria hinnang on erinev teiste ekspertide (sh. *NCCN* ja *EAU*) hinnangutest, võiks käeoleval hetkel lähtuda pigem ülejäänud ravijuhistest seisukohtadest, millest mitte ükski hetkel veel kõrgeima hinnangut ei toeta.

Ravisjuhise *NCCN* kohaselt on käesoleval hetkel kasutusele uus versioon (*Version 4.2023 – January 18, 2023*), kus pembolisumaabi kasutust ei ole kategoriseeritud (19).

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

*Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.*

Teenuse osutamiseks esitatud nõuete kirjeldus on asjakohane ning õige. Teenuse osutamine on sätestatud vastava reeglistikuga vastavat tegevusluba omavates raviasutustes (5).

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.*

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

## 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Kommentaari: Punktide 9.1 – 9.6 kohta: taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Teenust pole Eestis varasemalt osutatud, kuid samas taotluses esitatud väide pembrolisumaabi kui ravimi kasutuskogemuse kohta Eestis on korrektne ning asjakohane. Pembrolisumaab on Eestis kasutusel olnud pikaajaliselt, olles esmalt Eesti onkoloogidele olnud kättesaadav kliiniliste uuringute kaudu ning käesoleval hetkel ka nii raviteenuste kui omaosaluste raames.

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

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.*

Taotluses on toodud välja, et pembrolisumaabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

Kommentaari: Taotluse esitamise aluseks olnud uuringus manustati pembrolisumaabi ainult 200 mg iga 3 nädala järel, mistõttu jääb ebaselgeks teise manustuskemmi kasutuse ettepanek. Doseeringu 400 mg iga 6 nädala järel rakendamise neeruvähi adjuvantravis andmed puuduvad. Juhul kui seda soovitakse taotleda, oleks asjakohane esitada täiendavad põhjendused.

Taotluses esitatud ravinäidustusega patsientide hulga arvutuskäik on ebaselge. Taotluses on väidetud nagu diagnoositaks Eestis aastas umbes 50 keskmise ja kõrge riskiga neeruvähi juhtu, kes vajaksid taotletavat raviteenust. See kuidas antud arvuni on jõutud, pole kontrollitav. Taotluses pole pööratud tähelepanu asjaolule, et Keynote-564 riskigrupp on uuringuspetsiifiline. Seega pole selline riski definitsioon identne kliiniliselt Eesti tavapraktikas rakendatavate keskmise ning kõrge riski määrangutega (tõenäoliselt osutab taotleja *IMDC* või *MSKCC/Motzer* skooridele, millega hinnatakse metastaatilise neeruvähi elulemuse prognoosi, aga need pole kasutatavad kirurgilise ravi järgse retsidiiviriski hindamiseks). Ilmselgelt on Keynote-564 hõlmatud tunnustega patsientide arvu nii Eesti kui ka maailma mastaabis raske hinnata. Siiski oleks vajalik arvutuskäik selgemalt lahti kirjutada. Antud hetkel võib olla tegemist nii üle- kui alahinnanguga.

## 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.*

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on märgitud, et ravijuhule lisanduvad ravi planeerimise ja manustamise kood 7419, mida rakendatakse maksimaalselt 17 korda (keskmiselt 13 korda); Eriarsti (onkoloogi) ambulatoorne vastuvõtt; Vereanalüüsid

Kommentaar: Kui viidata ainult konkreetse ravi manustamisega lisanduvatele kuludele, siis tõenäoliselt tuleb lisaks ka PD-L analüüs, mille kasutamine anti-PD-L ravi korral ordineeringu korral on asjakohane.

Taotleja ei ole maininud ravitavatele patsientidele kontrolluuringute vajadust (nt EKG, kompuutertomograafia, magnetresonantstomograafia jt spetsiifilised vajaduskohased uuringud) ja vajaduse nende sagedust.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Kommentaar: Alternatiivteenust ei ole.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Kommentaar: Kuna neeruvähi patsientidele adjuvantset ravi Eestis ei rakendata, siis puudub konkreetset asendatavat ainult adjuvantse ravina klassifitseeritavat teenust.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Kommentaar: Kõik ravijuhud on uued.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Kommentaar: Arvestades taotluse aluseks olnud uuringus registreeritud kõrvalnähtude hulka võib olla vajaduse täiendavate tervishoiuteenuste järele, kuid nende hulga ja profiili kohta andmed puuduvad.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Kommentaar: Alternatiivteenust ei ole.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses on antud hinnang, et kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolisumaab ravivastuse pikkus on pikk – haiguse retsidiivi olulise edasi lükkamise või vältimiseks paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.

Kommentaari: Taotluses on jäetud tähelepanuta asjaolu, et uuringu põhjal tekkisid vähemalt 36% pembrolisumaabigrupi patsientidest kõrvalnähtud. Selle põhjal võib eeldada, et rohkem kui kolmandik patsiente on ravi vältel vähemalt mingi ajaperioodi töövõimetud. Kuna uuringus ega taotleja poolt pole välja toodud, milliste tunnustega patsientidel tekib enim kõrvalnähte (nt millises vanusegrupis, milliste kaasuvate haigustega korral), siis ei ole võimalik ka ennustada kui suures ulatuses töövõimetust tekib ning millisel määral see mõjutab nende inimeste edasist toimetulekut. Olenevalt kõrvalnähu tõsidusest ja intensiivsusest võib olla vajadus nt teha sagedasemaid uuringuid, ordineerida spetsiifiline ravi, hospitaliseerida patsient jms.

Lisaks ei saa tähelepanuta jätta võimalust, et ravist võib tekkida pikaajalisem tervisekahju (nt hüpo/hüpertüreoos) mis võib mõjutada patsienti mitmel viisil (nt mõju puuduv või tervisekahju tingib töövõime languse). Ei saa välistada, et ravimi manustamine annab edaspidi põhjusliku seose jääva tervisekahjuga (nt müokardiit, mille äge faas taandub, kuid edasiselt võib viia südamepuudulikkusele).

Teema on oluline juba ainuüksi aspektist, et varasemast pole Eestis teatavasti kogemust, kus ravist tingitud kõrvaltoimed võiksid niivõrd suurele hulgale patsientidest põhjustada tervisekahju, samas kui esineb šanss elada pikaajaliselt haigusvabana ka ilma täiendava ravita.

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

*Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;*

*2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;*

*3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

- 1) Teenuse osutamisega taotletav eesmärk – pikendada patsientide haigusvaba elulemust – võib olla kaudselt osadel patsiendijuhtudel saavutatav teiste tervihoiuteenustega (nt. kirurgiline ravi, radioabatsioon, täppiskiiritusravi). Siiski eeldab eelmainitud raviliikide kasutamine juba tekkinud haiguskollete ravi ega ole seega käsitletav adjuvantravi tavapärases tähenduses (adjuvantse ravi eesmärgiks on haiguse taastekke ärahoidmine).
- 2) Teenuse tegelik eesmärk on suunatud haiguse väljaravimisele, kuid käesoleval hetkel sellekohased statistilised tõendid veel puuduvad. Haigusvaba elulemuse pikendamine adjuvantravi tingimustes ei saa olla isoleeritud eesmärgiks.
- 3) Arvestades pembrolisumaabi ühe kuuri maksumust hetkel (umbes 3000.- eurot) ning kuuride maksimaalset arvu aasta jooksul, ei ole patsientide omaosalus reaalselt saavutatav.

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

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.*

**Kommentaari:** Taotleja on õigesti hinnanud teenuse väärkasutamise puudumist arvestades teenuseosutajate kvalifikatsiooni ning teadmisi onkoloogilisest ravist. Taotleja on alahinnanud teenuse väär/liigkasutamise võimalust teenuse osutamisega seotud täiesti uude retsidiivi riskimudeli kasutamisel. Teenuse aluseks olevat riskimudelit igapäevases kliinilises praktikas ei kasutata, mistõttu eksiteerib võimalus, et teenust rakendatakse ka neile patsiendigruppidele, kes tegelikult teenuse taotluse aluseks olenud uuringusse polnud hõlmatud, aga kellel sellest hoolimata võib esineda kõrge risk haiguse progresseerumiseks (nt. piirpositiivsed kasvaja, millel kirurgilise ravi eelselt ega -järgselt metastaase ei diagnoosita). Siiski võib oletada, et selliste patsientide koguarv ei ole kuigi suur.

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

*Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.*

**Kommentaari:** Käesoleval hetkel puuduvad teaduspõhised andmed kuidas võiks patsiendi isikupära mõjutada ravi tulemust.

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

*Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.*

**Kommentaari:** Teenuse kohaldamisel tuleks lähtuda taotluse aluseks olnud riskimudeli täpsest kirjeldusest. Kahjuks on selline regulatsioon äärmiselt keerukas, lohisev ning oma sisult raskesti hoomatav.

Adjuvantne ravi pembrolisumaabiga on näidustatud neeruvähiga ECOG 0-1 patsientidele juhul kui 1) kirurgilisest radikaalsest nefroprotektiivsest ravist või nefrektoomiast pole möödunud rohkem kui 1 aasta; 2) nefrektoomia järgselt diagnoosiks: pT2 N0 M0 G4 või esines sarkomatoidne komponent või pT3 N0 M0 või pT4 N0 M0 või mistahes T pN+ M0; 3) M1 (mistahes T, mistahes N) kui kirurgiliselt on täielikult eemaldatud nii neeruvähi primaarkolle kui ka kõik metastaasid (metastaasid eemaldatud mitte hiljem kui 1 aasta peale nefrektoomiat või radikaalset nefroprotektiivset ravi) ning raviga alustamise hetkel ei ole diagnoositud metastaase; 4) patsient pole saanud varasemalt ravi PD-1, PD-L1 või PD-L2 vastaste ravimitega

### **17. Kokkuvõte**

*Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.*

Taotlus on esitatud pembrolisumaabi rakendamiseks adjuvantravina neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete resektsiooni.

Sihtrühmana täpsemalt on määratletud patsiendid, kes on väga heas või heas üldseisundis (ECOG 0-1) ning neil on järgmised tunnused:

- 1) kirurgilisest radikaalsest nefroprotektiivsest ravist või nefrektoomiast pole möödunud rohkem kui 1 aasta;
- 2) nefrektoomia järgselt diagnoosiks: pT2 N0 M0 G4 või esines sarkomatoidne komponent või pT3 N0 M0 või pT4 N0 M0 või mistahes T pN+ M0;
- 3) M1 (mistahes T, mistahes N) kui kirurgiliselt on täielikult eemaldatud nii neeruvähi primaarkolle kui ka kõik metastaasid (metastaasid eemaldatud mitte hiljem kui 1 aasta peale nefrektoomiat või radikaalset nefroprotektiivset ravi) ning raviga alustamise hetkel ei ole diagnoositud metastaase;
- 4) patsient pole saanud varasemalt ravi PD-1, PD-L1 või PD-L2 vastaste ravimitega.

Hetkel on teenuse tulemuslikkuse osas teada, et 30-kuulise uuringuandmete põhjal pikeneb patsientide haigusvaba elulemus, kuid mitte üldine elulemus.

Samas esinevad rohkem kui ühel kolmandikul (36%) ravi saavatest patsientidest ravist tingitud kõrvalnähud, kusjuures 12% patsientidest on tegemist tõsiste kõrvalnähtudega. Ravist tingitud kõrvalnäht oli ravi lõpetamise põhjuseks 21% patsientidest. Kõrgdoosis glükokortikoide tuli manustada 8% ravigrupi patsientidest. Seejuures oli registreeritud 74 erinevat kõrvalnähtu, millest praktiliselt kõiki võib seondada vähemalt osaliselt immuunsüsteemiga. Seega on ilmne, et kõrvaltoimed erinevatel patsientidel avalduvad väga erinevalt ning nende avaldumise osas puudub võimekus neid ette ennustada või ennetada.

Eeltoodud andmed osutavad väga üheselt asjaolule, et tegemist ei ole ravimiga, mida tohiks soovitada rakendada adjuvantse ravis ilma kaalukaid põhjendusi omamata. Samas niikaua kuni puuduvad andmed üldise elulemuse pikendamise kohta, ei loeta adjuvantse ravi rakendamist üldjuhul asjakohaseks. Seda põhjusele, et adjuvantse ravi rakendamisel tekib alati üleravitatud patsientide grupp (patsiendid kellel kasvaja retsidiivi ega progressiooni ei teki elu lõpuni). Selline üleravitute grupi tekitamine on õigustatud ainult juhul kui antud raviga saavutatakse üldise elulemuse pikendamine (6).

Kesksematest ravijuhenditest (*NCCN*, *EAU*, *eUpdate*) on oma soovitustes olnud pigem konservatiivsed, mainides seda kui olemasolevat ravivõimalust.

ESMO ravijuhendi viimane versioon on ilmunud enne Keynote-564 30-kuulise jälgimisandmete publitseerimist. *ESMO-MCBS Scorecard* on ravi klassifitseerinud kõrgeimasse kategooriasse.

Teenuse kohaldamisel tuleks lisaks täpselt määratletud patsiendi grupele (neeruvähiga ECOG 0-1 patsientidele juhul kui 1) kirurgilisest radikaalsest nefroprotektiivsest ravist või nefrektoomiast pole möödunud rohkem kui 1 aasta; 2) nefrektoomia järgselt diagnoosiks: pT2 N0 M0 G4 või esines sarkomatoidne komponent või pT3 N0 M0 või pT4 N0 M0 või mistahes T pN+ M0; 3) M1 (mistahes T, mistahes N) kui kirurgiliselt on täielikult eemaldatud nii neeruvähi

primaarkolle kui ka kõik metastaasid (metastaasid eemaldatud mitte hiljem kui 1 aasta peale nefrektoomiat või radikaalset nefroprotektiivset ravi) ning raviga alustamise hetkel ei ole diagnoositud metastaase; 4) patsient pole saanud varasemalt ravi PD-1, PD-L1 või PD-L2 vastaste ravimitega) rakendada ka patsiendi nõustamist, et patsient oleks igakülgsest informeeritud raviga kaasnevatest riskidest ning tagajärgedest oma tervisele ning elukvaliteedile.

## 18. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.*

1. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf)].
2. Keytruda (pembrolizumab) supplementary protection certificate [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)].
3. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial 2022 [updated Sep. 2022/09/03:[1133-44].
4. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu Redaktsiooni jõustumise kp: 07.04.2023 [Available from: <https://www.riigiteataja.ee/akt/104042023010>].
5. Haigla liikide nõuded Redaktsiooni jõustumise kp: 01.07.2022 [Available from: <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062022011>].
6. Stav I, Gyawali B, Goldstein DA. Duration of adjuvant immunotherapy-biologic, clinical and economic considerations. Med Oncol. 2018;35(12):160.
7. Laru L, Ronkainen H, Ohtonen P, Vaarala MH. Nephrectomy improves the survival of metastatic renal cell cancer patients with moderate to good performance status-results from a Finnish nation-wide population-based study from 2005 to 2010. World J Surg Oncol. 2021;19(1):190.
8. UCLA Integrated Staging System (UISS) for Renal Cell Carcinoma (RCC) [Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3009/ucla-integrated-staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc>].
9. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>].
10. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683-94.

11. Ryan CW, Tangen C, Heath EI, Stein MN, Meng M, Alva AS, et al. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy—A phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA4500-LBA.
12. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10379):821-32.
13. Ulutin HC, Aksu G, Fayda M, Kuzhan O, Tahmaz L, Beyzadeoglu M. The value of postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Tumori*. 2006;92(3):202-6.
14. Rodríguez-Fernández IA, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, Gonzalez-Conchas GA, Verdines-Perez A, Templeton AJ, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):448-55.
15. Miljanic M, Montalvo S, Aliru M, Song T, Leon-Camarena M, Innella K, et al. The Evolving Interplay of SBRT and the Immune System, along with Future Directions in the Field. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18).
16. The 2022 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Renal Cell Carcinoma. [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(22\)02721-X/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(22)02721-X/fulltext).
17. ESMO guidelines, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-313-1>.
18. ESMO-MCBS Scorecard. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-313-1>.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4.2023 — January 18, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).