

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum K4014, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	7319800
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoterapia@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Peeter Padrik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319800
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	peeter.padrik@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	352R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Neerukasvajate kemoterapia</i>
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotleme raviskeemi nivolumab + ipilimumab lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia“ keskmise ja halva riskigrupiga metastaatilise neerukartsinoomiga patsientide esmaavaliku raviks.

Praegu sisaldab „Neerukasvajate kemoteraapia 2-nädalane ravikuur“ (kood 352R) teenus järgmisi raviskeeme:

- 1) bevacizumabravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi madala ja keskmise riskiga patsiendil kombinatsioonis interferoon alfaga;
- 2) temsirolimuse monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil;
- 3) nivolumabi monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelneda ega järgneda ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul.

Lisaks on retseptiravimitena rahastatud metastaatilise helerakk-kartsinoomi esmaavaliku ravidena sunitiniib ja pasopaniib.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p>	<p>Nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga on näidustatud keskmise/halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanutele.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C64 Neerurakk-kartsinoom</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p>Neeruvähi sagedust ja patsientide elulemust Eestis on analüüsitud artiklis: Innos K. et al. „Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage” (1).</p> <p>Analüüsi põhjal moodustab neeruvähk 4% kõigist pahaloomulistest kasvajatest Eestis, haigestumustase on kõrge, olles Euroopa riikidest 5. kohal meestel ja 8. naistel. 5-aasta elulemus on Euroopa keskmisel tasemel, 61%, mis on siiski ebarahuldav ja näitab selget vajadust uute diagnostika ja ravivõimaluste järele.</p> <p>2010-2014 diagnoositud neeruvähi juhtudest olid 22,3% kohe primaarselt kaugele arenenud ehk metastaatilised (IV staadium), lisaks lisanduvad sellele algkolde primaarse ravi järgselt hiljem metastaseeruvad juhud.</p> <p>Metastaatiline neerurakk-kartsinoom on üldjuhul patsiendi surmale viiv haigus.</p>	

<p>4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus</p>	
<p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus</p> <p><i>Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).</i></p> <p>Aluseks on rahvusvahelised ravijuhised neis sisalduvate kirjanduse viidetega.</p> <p>ESMO juhised: „Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (2)</p> <p>EUA juhised: „Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma” (3)</p> <p>Taotluse aluseks on randomiseeritud III faasi uuring: nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga vs. sunitiniib (CA209214) (4)</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA209214) hinnati 3 mg/kg nivolumabi ja 1 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud/metastaatilise neerurakk-kartsinoomi korral (4).

Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata, kaugelearenenud või metastaatilise heledarakulise komponendiga neerurakk-kartsinoomiga (18-aastased ja vanemad) patsiendid. Esmase efektiivsuse populatsioon sisaldas keskmise/halva riskitasemega patsiente, kellel oli vähemalt 1 või rohkem kui 6 prognostilist riskifaktorit vastavalt rahvusvahelise metastaatilise neerurakk-kartsinoomi andmebaasi konsortiumi (*International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) kriteeriumidele (vähem kui aasta esmasest neerurakk-kartsinoomi diagnoosist kuni randomiseerimiseni, Karnofsky sooritusvõime skoor < 80%, hemoglobiinisisalduse madalam normivahemiku alampiirist, korrigeeritud kaltsiumisisaldus üle 10 mg/dl, trombotsüütide arv kõrgem normivahemiku ülempiirist ning neutrofiilide absoluutarv kõrgem normivahemiku ülempiirist). Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende tuumori PD-L1 staatusest. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli Karnofsky sooritusvõime skoor < 70%, samuti patsiendid, kellel olid anamneesis või esinesid samaaegselt ajumetastaasid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või haigusseisundid, mis vajasisid süsteemset ravi immunosupressantidega. Patsiendid stratifitseeriti IMDC prognostilise skoori ja piirkonna järgi.

Uuringus randomiseeriti kokku 1096 patsienti, kellest 847 keskmise/halva riskitasemega neerurakk-kartsinoomiga patsienti said kas nivolumabi 3 mg/kg (n = 425), mida manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul, kombinatsioonis 1 mg/kg ipilimumabiga, mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul, iga 3 nädala järel kokku 4 annust, millele järgnes nivolumabi monoterapia 3 mg/kg iga 2 nädala järel, või sunitiniibi (n = 422) 50 mg ööpäevas, mida manustati suukaudselt 4 nädala jooksul, millele järgnes 2 ravivaba nädalat (iga tsükli puhul). Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talunud. Esimesed kasvaja hindamised tehti 12 nädalat pärast randomiseerimist ja need jätkusid iga 6 nädala järel esimesel aastal ning seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progresseerumise või ravi lõpetamiseni, ükskõik kumb saabus hiljem. Pärast esialgset uurija

	<p>poolt hinnatud RECIST versiooni 1.1 kriteeriumidel põhinevat haiguse progresseerumist oli ravi lubatud juhul, kui täheldati kliinilist kasu ja uuringuravim oli uurija hinnangul patsiendi poolt talutav. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad keskmise/halva riskitasemega patsientidel olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mis põhinesid sõltumatul tsentraalsel pimehindamisel (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Nivolumabi 3 mg/kg, mida manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul, kombinatsioonis 1 mg/kg ipilimumabiga, mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul, iga 3 nädala järel kokku 4 annust, millele järgnes nivolumabi monoteeraapia 3 mg/kg iga 2 nädala järel.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Sunitiniib 50 mg ööpäevas, mida manustati suukaudselt 4 nädala jooksul, millele järgnes 2 ravivaba nädalat (iga tsükli puhul).</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talunud.</p> <p>Ravi kestuse mediaan oli 7,9 kuud (vahemik: 1 päev...21,4⁺ kuud) nivolumabi ja ipilimumabiga ravitud patsientidel ja 7,8 kuud (vahemik 1 päev...20,2⁺ kuud) sunitiniibiga ravitud patsientidel. Pärast haiguse progresseerumist jätkas ravi nivolumabi ja ipilimumabiga 29% patsientidest.</p> <p>Minimaalne järelkontrolli kestus 24 kuud.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Üldine elulemus (OS)</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esmasest analüüsist keskmise/halva riskitasemega patsientide kohta saadud efektiivsustulemused (minimaalne järelkontrolli kestus 17,5 kuud): Riskitiheduse suhe nivolumab + ipilimumab kasuks 0,63 (99,8% CI 0,44-0,89), p < 0,0001 Elulemusmediaanini kombinatsioonravi osas pole jõutud, sunitiniibil 25,9 kuud. Määr 12 kuu möödudes</p>

	<p>(95% CI) 80,1 (75,9; 83,6) vs. 72,1 (67,4; 76,2).</p> <p>Ajakohastatud üldise elulemuse analüüs viidi läbi siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 24 kuud. Analüüsi ajal oli riskitiheduste suhe 0,66; (99,8% CI 0,48...0,91) 166/425 juhuga kombinatsioonravi rühmas ja 209/422 juhuga sunitiniibi rühmas. 18 kuu möödudes oli üldise elulemuse määr nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi puhul 74,3 (95% CI 69,8...78,2) ning sunitiniibi puhul 59,9 (95% CI 54,9...64,5).</p> <p>24 kuu möödudes oli üldise elulemuse määr nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi puhul 66,5 % (95% CI 61,8...70,9) ning sunitiniibi puhul 52,9 % (95% CI 47,9...57,7).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS), tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Progressioonivaba elulemus:</p> <p>Riskitiheduste suhe (99,1% CI) 0,82 (0,64; 1,05) p = 0,0331</p> <p>Mediaan (95% CI) 11,6 (8,71; 15,51) vs. 8,4 (7,03; 10,81) kuud.</p> <p>Kinnitatud objektiivne ravivastus (BICR) (95% CI):</p> <p>41,6% (36,9; 46,5) vs. 26,5% (22,4, 31,0)</p> <p>ORR-i erinevus (95% CI) 16,0 (9,8; 22,2) p < 0,0001</p> <p>Elukvaliteet:</p> <p>Nivolumab ja ipilimumab viisid väiksemale sümptomite arvule ja paremale elukvaliteedile võrreldes sunitiniibiga (5).</p>

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Väsimus (48%), lööve (34%), sügelus (28%), kõhulahtisus (27%), iiveldus (20%), hüpotüreos (16%), lihas-skeleti valu (15%), liigesvalu (14%), söögiisu vähenemine (14%), palavik (14%), oksendamine (11%), hüpertüreos (11%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, konjunktiviit, infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus, söögiisu vähenemine, dehüdratsioon, peavalu, perifeerne neuropaatia, peeringlus, tahhükardia, hüpertensioon.
Masked kõrvaltoimed	<p>Uuringus CA209214 tekkisid 3 mg/kg nivolumabi ja 1 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest 31%-l (169/547) 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimed esmakordselt esmase kombinatsioonravi faasi käigus. Selle rühma 382 patsiendi seas, kes jätkasid ravi monoterapia faasis, tekkis 144-l (38%) monoterapia faasi jooksul vähemalt üks 3. või 4. raskusastme kõrvaltoime.</p> <p>Pikendatud jälgimisuuringu andmetel tekkis nivolumabi ja ipilimumabiga vähem 3.-4. astme kõrvaltoimeid kui võrdlusravi sunitiniibiga: 47% vs. 64% (4).</p>
Võimalikud tüsistused	Peab märkima, et paljud ravi käigus täheldatud sümptomid on omased ka kaugele arenenud kasvajaatele, tegemist on kasvajasümptomitega ja komplitseeritud patsientide kontingendiga haiguse olemuse tõttu.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<p>Neerurakk-kartsinoomi korral (n = 547) 3 mg/kg nivolumabi ja 1 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonravi kasutamisel saadud andmekogu kohaselt (minimaalne järelkontrolli kestus oli 17,5 kuud) olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) väsimus (48%), lööve (34%), sügelus (28%), kõhulahtisus (27%), iiveldus (20%), hüpotüreos (16%), lihas-skeleti valu (15%), liigesvalu (14%), söögiisu vähenemine (14%), palavik (14%), oksendamine (11%), hüpertüreos (11%). Enamus kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. raskusaste).</p> <p>Nivolumab või nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Sobiva raviga immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed enamasti taandusid. Ravi pidi alaliselt lõpetama suurem protsent nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi kui nivolumabi monoterapiat saavaid patsiente.</p> <p>Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui</p>	

kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosuppressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist või kordumist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide. Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab kortikosteroidide immunosupressiivse annusena või muud immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada antibiootikumprofülaktikat. Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine tuleb lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Ei ole kohandatav, sest on olemas III faasi randomiseeritud uuringu andmed.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. EHK soodusravimite nimekiri: Sunitiniib (sunitiniibiga teostatud mittehalvemust näidanud võrdlusuuringu alusel ka pasopaniib) metastaatilise neeruvähi keskmise riskigrupi korral.	Sunitiniib ja pasopaniib esimese rea ravina	Taotletav ravikombinatsioon on efektiivsem ja peremini talutav ning parema elukvaliteediga.
2. Temsirolimus halva riskigrupi ravina. (EHK Raviteenuste loetelu)	Temsirolimus	Temsirolimuse efektiivsust hinnanud kliinilises uuringus oli üldise elulemuse mediaan 13,8 kuud (95%-line usaldusvahemik: 9,0...18,7 kuud); objektiivne ravivastuse määr oli 5,6% (95%-line usaldusvahemik: 0,7...18,7%). Taotletava ravi korral on need näitajad oluliselt paremad.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes				
<i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (European Society for Medical Oncology) (2)	2019	Keskmise riskiga patsientidel on nivolumab ja ipilimumab uus standardravi.		IA – kõige tugevam tõendus põhise
		Halva riskiga grupil on nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioon uus standardravi.		
		VEGF-inhibiitorid (sunitinib, pasopanib, kui immuunravi pole kättesaadav või talutav.		
		Temsirolimus on halva riskiga grupil üks võimalus.		
2. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (European Association of Urology) (3)	2019	Standardravi		I B – baseerub ühel randomiseeritud kontroll-uuringul
		Alternatiiv patsientidele, kes ei talu või ei saa immuunravi		I B – baseerub ühel randomiseeritud kontroll-uuringul
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega				
<i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i>				
<i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>				

Võrreldes seniste ravimeetoditega parandab nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioon keskmise ja halva riskigrupi metastaatilise neeruvähiga patsientide elulemust, haiguse progressiooni vaba elulemust, ravivastuse määra ja elukvaliteeti.

24 kuud pärast ravi algust on taotletava kombinatsioonraviga elus 66,5 % ning senise ravi (sunitinib) puhul 52,9 % patsientidest.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Onkoloogi vastuvõtt, ravi planeerimine.

Kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid.

Ravimite ettevalmistamine apteegis.

Ravimite intravenoosne manustamine; patsientide jälgimine ravi ajal ja järgselt.

Ravidünaamika hindamine radioloogiliste uuringutega (KT eeskätt)

Ravimi infusioonlahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärane ning mingeid erinõudeid ei kohaldu.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Onkoloogia tegevusluba omav piirkondlik ja keskhaigla.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)

SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Valdavalt ambulatoorselt, aga on võimalik ka statsionaarselt.

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Onkoloogia.

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Andmed puuduvad, ravi läbiviimise eelduseks on kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes

tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed.

Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Ambulatoorne tegevusluba onkoloogia raviteenusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Osutatud on nii nivolumabi kui ka ipilimumabi monoravi.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2015
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Kombinatsioonravi osas pole teada.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Kombinatsioonravi osas pole teada.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kodeeritud.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole teada.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur.		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	80	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust

			käsitlevad mudeldatud andmed.
2. aasta	100	Sama	Sama
3. aasta	100	Sama	Sama
4. aasta	100	Sama	Sama
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>2018. aastal on saanud ravi sunitiniibiga ja pasopaniibiga kokku 142 patsienti. Samas pole teada nende jaotumus erinevatesse riskigruppidesse, mistõttu patsientide arve ei kattu üks ühele. Tõenäoliselt on hea riskigrupiga patsiente rohkem kui halvas riskigrupis olevaid (ekspertarvamus).</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Selgub reaalses elus</i>	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Spetsiifiliselt ei lisandu.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus asendab sunitibiibi ja pasopaniibi kasutust esimese ravireana ja nivolumabi kasutust teise rea ravina.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute</i>	Ei ole.

<i>ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	Spetsiifiliselt ei lisandu.
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Spetsiifiliselt ei kaasne.
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Ei oma.
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palun pöörduge ravimite nivolumab ja ipilimumab müügiloa poole maksumuse täpsustamiseks.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitab nivolumabi ja ipilimumabi müügiloa hoidja.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Esitab nivolumabi ja ipilimumabi müügiloa hoidja.		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada 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.

Tegemist on kaugele arenenud vähktõvega, patsientide omaosalus ei ole kohane.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus
Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel).

Ei ole.

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

<i>Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ei ole.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei oma.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Onkoloogia tegevusluba.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Onkoloogia tegevusluba omavad raviasutused.	

13. Kasutatud kirjandus

1. Innos K, Sepp T, Baburin A, Kotsar A, Lang K, Padrik P, et al. Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage. *Acta Oncol.* 2019;58(1):21-8.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20.
3. Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;76(2):151-6.
4. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(10):1370-85.
5. Cella D, Grunwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(2):297-310.

Taotluse esitamise kuupäev	28. november 2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Peeter Padrik</i> <i>„allkirjastatud digitaalselt“</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	-

Kasutatud kirjandus

1. Innos K, Sepp T, Baburin A, Kotsar A, Lang K, Padrik P, et al. Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage. *Acta Oncol.* 2019;58(1):21-8.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20.
3. Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;76(2):151-6.
4. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(10):1370-85.
5. Cella D, Grunwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(2):297-310.