

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebentafuspiga
<b>Taotluse number</b>	1538
<b>Kuupäev</b>	mai 2023

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebentafuspiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on metastaatiline uveamelanoom (UM) (RHK-10 järgi C69.3; C69.4) harvaesinev silmakasvaja, mis areneb pigmenteeritud melanotsüütrakkudest silma soonkestas ehk koroideas, iirises või ripskehas ehk tsiliaarkehas. Primaarne UM tekib enamasti koroideas (85-95% juhtudest) ja seetõttu nimetakse mõnikord ka koroideamelanoomiks<sup>1,2</sup>.

UM levib vere kaudu ning ligikaudu 50% patsiente on juba diagnoosimise hetkel metastaatilised. Aeg primaarse UM-i diagnoosimisest metastaatilise haiguse diagnoosimiseni on 27–53 kuud<sup>3,4,5,6</sup>. Maksa metastaasid on metastaatilise UM-ga patsientide peamine haigestumuse ja suremuse põhjus; ligikaudu 50% metastaatilise UM-ga patsientidest sureb esimese 12 kuu jooksul pärast metastaatilise haiguse tuvastamist<sup>7</sup>.

UM kui ka nahamelanoom tekivad melanotsüütrakkudest, kuid tegemist on patoloogiliselt erinevate vähkkasvajatega ning lisaks omab UM teistest melanoomivormidest erinevat geneetiliste mutatsioonide profiili. Kui nahamelanoomiga esineb peamiselt BRAF ja NRAS mutatsioone, siis UM korral esinevad mutatsioonide enamasti G valkudes<sup>8,9</sup>. Lisaks on umbes pooled (45–50%) UM patsiendid HLA-A\*02:01-positiivsed<sup>10,11</sup>. HLA ehk inimese leukotsüütide antigeen on 6. kromosoomi geenide kompleks, mis kodeerib rakupinna valke, mis vastutavad immuunsüsteemi reguleerimise eest. HLA-A\*02 on nimetatud antigeeni üks serotüüpidest. HLA-A\*02:01 alleel seondub gp100 valguga, mida leidub melaniini tootvates rakkudes, sealhulgas melanoomis. Tebentafusp seondub gp100 peptiidiga, mida HLA-A\*02:01 esitleb UM kasvajakarude rakupinnal, ja seejärel seondub T-rakkudega, mis aktiveeruvad ja kutsuvad esile kasvajakaraku surma.

Kasvaja diagnoosimiseks võib patsiendil esineda silmanägemisega seotud sümptomeid, kuid nad võivad olla ka asümptomaatilised. Haiguse esmane ravi on lokaalne ravi, peamiselt brahhüteraapia ehk lähikiiritusravi näol. Teatud patsientidel on vajalik silma eemaldamine ehk enukleatsioon, kuid võimalusel eelistatakse raviviise, mis võimaldavad nägemise säilitamist.<sup>12</sup>

Ravimi omaduste kokkuvõtte alusel on tebentafusp (KIMMTRAK®) 100 mikrogrammi/0,5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon näidustatud inimese leukotsüütide antigeeni (human leukocyte antigen, HLA) A\*02:01 positiivsetele silma soonkesta mitteopereeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidele<sup>13</sup>. KIMMTRAK® omab Eestis kehtivat müügiluba.

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse lisamist loetellu järgmistele patsientidele:

- kaugelearenenud silmast lähtunud melanoomi diagnoosiga patsiendid (C69);
- HLA-A\*02:01 positiivsed patsiendid;
- patsiendid, kes varasemalt ei ole saanud süsteemravi uvealmelanoomi tõttu;

- patsiendid, kes on heas üldseisundis ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) staatus 0-1.

## 1.2. Taotletav teenus

Tebentafusp on bispetsiifiline liitvalk, mis koosneb T-raku retseptorist (TCR), mis on liidetud CD3-le suunatud antikeha fragmendiga. Tebentafusp seondub gp100 peptiidiga, mida esindab inimese leukotsüütide antigeen A\*02:01 (HLA-A\*02:01) silma soonkesta melanoomi kasvajakude rakupinnal, ja seejärel seondub T-rakkudega, mis aktiveeruvad ja kutsuvad esile kasvajakude surma<sup>13</sup>.

Ravimi toimet on hinnatud III faasi randomiseeritud kliinilises uuringus IMCgp100-202<sup>14</sup>. Uuringu eesmärgiks oli hinnata metastaatilise uveamelanoomiga patsientide üldist elulemust. Uuringus osalesid eelnevalt ravimata HLA-A\*02:01-positiivse metastaatilise uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid, kelle ECOG staatus oli 0-1 ja kellel oli vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1 järgi. Tuumorihinnanguid tehti iga 12 nädala järel. Uuringu mediaan jälgimisaeg oli 14,1 kuud. Patsiendid randomeeriti (2 : 1) saama tebentafuspi üks kord nädalas intravenoosse infusioonina soovitatud patsiendipõhise annustamisskeemi kohaselt või uuringuarsti valitud ravi (pembrolizumab, ipilimumab või dakarbasiin) nende ravimite heakskiidetud annustes kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Kokku randomeeriti 378 patsienti, neist 252 tebentafuspiga ravitud rühma ja 126 uuringuarsti valitud ravimi rühma (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12% või dakarbasiin: 6%). Pärast haiguse progresseerumist võisid patsiendid saada ravi tebentafuspi, pembrolizumabi või ipilimumabiga eeldusel, et nad olid kliiniliselt stabiilsed, said ravist kliinilist kasu ja neil ei ilmnunud uuringuarsti hinnangul vastuvõetamatu toksilisuse tunnuseid. Ravi võis katkestada kuni kaheks järjestikuseks nädalaks. Randomeerimine stratifitseeriti laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse järgi, mis on mitteopereeritava või silma soonkesta metastaatilise melanoomi teadaolev prognoositegur.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Tebentafuspi grupis oli mediaan OS 21,7 kuud (95% UI 18,6-28,6), kontrollrühmas 16,0 kuud (95% UI 9,7-18,4), riskitiheduste suhe 0,51 (95% UI 0,37-0,71;  $p < 0,001$ ). Lisaks hinnati 1-aasta elulemusmäära, mis tebentafuspi grupis oli 73% (95% UI 66-79) ning kontrollrühmas 59% (95% UI 48-67). Peamine teisene tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). Tebentafuspi rühmas oli PFS kõrgem kui kontrollrühmas (31% vs. 19% 6 kuu pärast; 0,73; 95% UI 0,58-0,94;  $p$ -väärtus=0,01), mediaan PFS tebentafuspi grupis 3,3 kuud (95% UI 3,0-5,0) ning kontrollgrupis 2,9 kuud (95% CI 2,8-3,0) riskitiheduste suhe 0,73 (95% CI 0,58-0,94).

Objektiivse ravivastuse (täielik või osaline) saavutas tebentafuspi grupis 9% (95% UI 6-13) ja kontrollrühmas 5% (95% UI 2-10) patsientidest. Ravivastuse kestus rühmades oli võrreldav (vastavalt 9,9 ja 9,7 kuud). Kontrolli haiguse üle (täielik või osaline ravivastus; stabiilne haigus  $\geq 12$  nädalat) saavutas tebentafuspi grupis 46% (95% UI 3-52), kontrollrühmas 27% (95% UI 20-36) patsientidest.

Ilma ravivastuseta (progresseeruva haigusega) patsientide hulgas näitas uuring, et tebentafusp parandas üldist elulemust võrreldes uurija valikuga ning pikendas ka nende patsientide elu, kellel puudus selge radioloogiline ravivastus, kuid ei ilmnunud muid haiguse progressioonile viitavaid muutusi. Seega seisnes kasu haiguse progresseerumise aeglustamises, mitte ravivastuse saavutamises.

Sagedaseimad kõrvaltoimed tebentafuspi rühmas olid seotud tsütokiinide vabanemisega (palavik 76%, külmavärinad 47%, hüpotensioon 38%) või nahaga (lööve 83%, kihelus 69%, punetus 23%). Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2% patsiente tebentafuspi rühmas ja 5% kontrollrühmas. Raviga seotud enamik kõrvaltoimeid esines esimeste ravinädalate jooksul, annuse eskaleerimise perioodil ning taandusid järgnevatel annuste manustamisel.

### 1.3. Alternatiiv

Ravijuhiste alustel puuduvad tõendus põhised alternatiivid metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi raviks. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus sisalduvad naha melanoomis kasutatavad süsteemravimite komplekskoodid ei laiene uveaalmelanoomi ravile. Eestis kättesaadavatel UM-i raviks eelistatud preparaatidel puudub näidustus selle diagnoosi korral.

Metastaatilise UM ravivariantidena on uuritud immuunteraapiat (kontrollpunkti inhibiitorid), tsütostaatilist ravi ja sihtmärgistatud ravi mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MEK) inhibiitoritega. Samuti on uuritud maksale suunatud lokaalseid ravimid<sup>15,25</sup>. Eestis ei ole ükski nendest variantidest metastaatilise UM raviks Tervisekassa poolt rahastatud.

NCCN 2023. aasta ravijuhendi<sup>16</sup> kohaselt on tebentafusp eelistatud valik kaugmetastaasidega UM-i süsteemseks raviks HLA-A\*02:01-positiivsetel patsientidel. Alternatiivraviks kasutatakse pembrolizumabi, ipilimumabi, nivolumabi koos ipilimumabiga, keemiaravi (dakarbaasiin, temosolomiid, paklitaksel, nab-paklitaksel, karboplatiin+paklitaksel) ning trametiniibi.

Uuringute kohaselt ei ole immuunteraapia kontrollpunkti inhibiitoritega näidatud statistiliselt olulist kasu UM patsientide raviks<sup>17,18</sup>. PD-1 inhibiitorid (pembrolizumab, nivolumab) on uuringutes näidanud mediaan elulemust 8–13 kuud<sup>19,20,21</sup>, CTLA-4 kontrollpunkti inhibiitor ipilimumabiga 6,0–9,7 kuud<sup>15,22</sup>. UM raviks on uuritud mitmeid kemoteraapia ravimeid, kuid nende ravivastuse määrad on olnud uuringute järgi madalad<sup>23,24</sup>. Aastatel 1980-2017 tehtud metanalüüsi põhjal on mediaan elulemus keemiaraviga UM patsientidel 10,9 kuud<sup>25</sup>. Lisaks on võrreldud omavahel MEK inhibiitor selumetiniibi ja keemiaravi ning uuringu kohaselt on näidanud selumetiniib UM patsientidel mõõdukalt paranenud progressioonivaba elulemust ja ravivastuse määra, kuid elulemuses olulist vahet ei esinenud<sup>26</sup>. Enamike maksa protseduuride ravivastuse määrad on tagasihoidlikud ja tõendid nende ravimeetodite kohta põhinevad väikestel, mitte-võrdlevatel ühe keskuse uuringutel<sup>25</sup>.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

KIMMTRAK'i soovitatav annus on 1. päeval 20 mikrogrammi, 8. päeval 30 mikrogrammi, 15. päeval 68 mikrogrammi ja seejärel 68 mikrogrammi üks kord nädalas. Ravi tuleb jätkata seni, kuni patsient saab sellest kliinilist kasu ja puudub vastuvõetamatu toksilisus<sup>27</sup>. Esimese kolme annuse manustamine teostatakse statsionaarses osakonnas ning patsiente jälgitakse üleöö vähemalt 16 tunni jooksul peale ravimi manustamist CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Kui 68 µg annus on talutav (st ei põhjusta  $\geq 2$ . astme hüpotensiooni, mis vajab meditsiinilist sekkumist), võib järgnevatel annustel manustada sobivates ambulatoorsetes tingimustes.

Ravimi müügiloa hoidja esindaja pakub ravimi KIMMTRAK 100 mikrogrammi/0,5ml infusioonilahuse kontsentratsiooni hinnaks 14 464,73 € (sisaldab hulгимүүги juurdehindlust ning käibemaksu). Taotleja prognoosi kohaselt on ravijuhtude arvuks patsiendi kohta eeldatud 25 annust (lähtudes uuringu andemest<sup>28</sup>) 1-2 aastal (3 annust statsionaarses keskkonnas). Seega kaasneb **lisakulu ühe patsiendi kohta minimaalselt 361 618,25 eurot**. Taotletav teenus ühtegi

teist teenust ei asendaks. Andmebaasi Euripid<sup>29</sup> andmetel on KIMMTRAK hulгимüügi ostuhind nii Eestis kui ka Sloveenias samaväärne (13 264,00 €).

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Tervisekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist ingliskeelset eksperthinnangut veel avaldatud, kuid hindamine on pooleli UK-s (NICE<sup>30</sup>) ning Šotimaal (SMC<sup>31</sup>). Hinnangute valmimisaeg pole teada.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud tebensafuspi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb peamiselt IMCgp100-202 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 38-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Võrdlevaks raviks on valitud pembrolizumab kuna see oli kõige sagedamini kasutatav ravim III faasi kliinilise uuringu IMCgp100-202 võrdlusravi rühmas. Patsientide keskmine vanus algmudelis on 62 aastat. Mudel on esitatud Tervisekassa kuludest lähtuvalt.

Kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse tebensafusipiga võrreldes pembrolizumabiga metastaatilise uveamelanoomi ravis 2,21 eluaastat ja **1,76 QALY-t** ning ICER/QALY on **330 561 eurot**.

Tervisekassa märkused esitatud analüüsile:

- 1) IMCgp100-202 uuringu otseselt võrdlevad andmed on lühiajalised, need tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (38 aastat), mis suurendab tulemuste ebakindlust. Tervisekassa leiab, et ajahorisont võiks olla 5-10 aastat, sest ligikaudu 50% metastaatilise UM-ga patsientidest sureb esimese 12 kuu jooksul pärast metastaatilise haiguse tuvastamist.
- 2) Mudelis on võrdlevaks raviks valitud pembrolizumab. Tervisekassa hinnagul ei ole pembrolizumabiga võrdlemine asjakohane, sest Eestis ei ole pembrolizumab metastaatilise või mitteresetseeritava uveamelanoomi ravi korral näidustatud, samamoodi pole ka ipilimumab ega dakarbasiin. Tervisekassa leidis, et kõige õigem oleks seetõttu võrdlusena kasutada parimat toetavat ravi. Seetõttu on mudelisse märgitud kõik võrdlusravimid protsendiga 0. Kaasajastades andmed ning korrigeerides mudelis ka voodipäeva maksumuse tasu, õe vastuvõtu teenuse ning tervisehoiuteenuse päevaravi hinda, tõuseb täiendkulu tõhususe määr 5 aasta horisondi korral 1 302 105 euronit QALY kohta, 10 aasta horisondi korral 606 964 euronit QALY kohta.

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemusest on näha, et tebensafuspi kulutõhusus on väga ebasoodne.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

#### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Uveamelanoomi korral on tegemist harvaesineva haigusega ning harvaesinevaid haiguseid ja orb-ravimeid käsitleva portaali (*The portal for rare diseases and orphan drugs* - [www.orpha.net](http://www.orpha.net)) andmetel on selle levimus 1-9:100 000. Vähiregistri andmetel diagnoositakse Eestis C69.3 (koroidea melanoomi) näidustusel on keskmiselt 13,2 patsienti aastas. Koroidea melanoom moodustab 85-95% UM juhtudest, ülejäänud juhtudel on tegemist tsiliaarkeha või iirise melanoomiga – arvestuslikult võiks selliseid patsiente olla keskmiselt 1-2 aastas. Seega on UM diagnoosiga (koroidea, tsiliaarkeha või iirise melanoomiga) kokku 15 patsienti aastas.

Rahvusvaheliste andmete kohaselt on kuni pooled patsiendid diagnoosi ajal metastaatilised (n=8). Vähiregistri andmetel on Eestis see määr väiksem, kuid konservatiivselt on arvestatud 50% metastaatilisi patsiente. Nii Eesti kui rahvusvahelised andmed näitavad, et ~50% UM patsiente on HLA-A\*02:01 positiivsed. Taotleja hinnangul vajab tebensafusp ravi kuni 4 patsienti aastas. Ravijuhtude arvuks patsiendi kohta on selle alusel eeldatud 25 annust. Kui metastaatilisi UM patsiente on aastas 4, tähendaks see **lisakulu 1 446 473 eurot aastas**. Lisaks lisanduvad kulud ravimi valmistamise, manustamisega ning lisandub ka elektrokardiograafia teenus (2x esimese 3 nädala jooksul, seejärel kliinilise näidustuse kohaselt).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul on vajalikud järgmised teenuse kohaldamise tingimused:

Taotletav teenus taotletakse järgmistele patsientidele:

- kaugelarenenud silmast lähtunud melanoomi diagnoosiga patsiendid (C69);
- HLA-A\*02:01 positiivsed patsiendid (määramiseks on kasutatud valideeritud HLA-genotüpiseerimise analüüsi);
- patsiendid, kes varasemalt ei ole saanud süsteemravi uveamelanoomi tõttu;
- heas üldseisundis ECOG 0-1 staatuses patsiendid.

Ravi jätkamise tingimused esmase radioloogilise progressiooni järel:

- puuduvad sümptomid ja tunnused, mis viitaksid kliiniliselt olulisele progresseerumisele;
- ECOG staatus ei ole langenud;
- puudub kohene oht elutähtsatele elunditele/kriitilistele anatoomilistele asukohtadele (nt seljaaju kompressioon, maksafunktsiooni langus), mis nõuaks kiiret meditsiinilist sekkumist või kui uuringuravi jätkamine takistaks selle sekkumise teostamist;
- muud ravi katkestamist nõudvad kriteeriumid ei ole täidetud;
- juhul kui esines uusi progressiooni märke, tuleb ravi katkestada.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebensafuspiga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER/QUALY 330 561 eurot Tervisekassa analüüsi tulemusel: 5 aasta ajahorisondi korral ICER/QUALY 1 302 105 eurot 10 aasta ajahorisondi korral ICER/QUALY 606 964 eurot	
<b>Omaosalus</b>	Ei	

<b>Vajadus</b>	Taotleja prognoosib 3-4 patsienti aastas	
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 75-100	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt 361 618,25 eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Esimesel kahel aastal kolme patsiendi korral ca 1 084 855 €, edaspidi nelja patsiendi korral ca 1 446 473 eurot aastas.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Metastaatilise või mitteresetseeritava uveamelanoomi ravi tebentafuspiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud kaugelearenenud (metastaatilise või mitteresetseeritava) HLA-A*02:01-positiivse uveamelanoomiga täiskasvanud patsientidele.</p> <p>Ravimi efektiivsusandmed pärinevad III faasi randomiseeritud kliinilisest uuringust IMCgp100-202. Uuringu eesmärgiks oli hinnata metastaatilise uveamelanoomiga patsientide üldist elulemust. Metastaatilise UM jaoks puudub efektiivne ravi ning patsientide mediaan elulemus on vaid 1 aasta. Tebentafusp on III faasi uuringus näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist üldise elulemise pikenedamist, saavutades mediaan OS 21,7 kuud.</p> <p>Tervisekassa kulutõhususanalüüsi tulemusest on näha, et tebentafuspi kulutõhusus on väga ebasoodne. Lisakulu esimesel kahel aastal 3 patsiendi korral ca 1 084 855 €, edaspidi 4 patsiendi korral ca 1 446 473 eurot aastas.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

- <sup>1</sup> Krantz BA, et al. (2017). Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Vol Volume 11. Clinical Ophthalmology. Informa UK Limited. p. 279-289. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S89591>
- <sup>2</sup> Nathan P, et al. (2015). Uveal Melanoma UK National Guidelines. Vol 51. European Journal of Cancer. Elsevier BV. 2015. p. 2404-2412. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.013>
- <sup>3</sup> Fiorentini G, et al. (2009). Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. 23(1):131-7.
- <sup>4</sup> De Leede EM, et al (2016). Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres. Vol 26. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). p. 588-594. <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000286>
- <sup>5</sup> Nshimiyimana R, et al. (2018). Pilot study of anxiety, depression, and quality of life in patients with the diagnosis of metastatic uveal melanoma. Supportive Care in Cancer. 26:S393.
- <sup>6</sup> Van Etten B, et al. (2009). Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. Vol 35. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). Elsevier BV. p. 539-545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.07.004>
- <sup>7</sup> Rietschel P, et al. (2005). Variates of Survival in Metastatic Uveal Melanoma. Vol 23. Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO). p. 8076-8080. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.02.6534>
- <sup>8</sup> Van der Kooij MK, et al. (2019). Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. Vol 11. Cancers. MDPI AG.p. 845-. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11060845>

- 
- <sup>9</sup> Shoushtari AN, et al. (2014). GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. Vol 24. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), p. 525-534. <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.000000000000121>
- <sup>10</sup> Damato BE, et al (2019). Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. Vol 11. Cancers. MDPI AG. p. 971-. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11070971>
- <sup>11</sup> Nathan P, et al. (2021). Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. Vol 385. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society.p. 1196-1206. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2103485>
- <sup>12</sup> Foti, P. et al. (2021). Diagnostic methods and therapeutic options of uveal melanoma with emphasis on MR imaging—Part II: treatment indications and complications. Insights Imaging 12, 67. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01001-w>
- <sup>13</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>14</sup> Nathan P, et al. (2021). Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. Vol 385. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. p. 1196-1206. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2103485>
- <sup>15</sup> Carvajal RD, et al. (2016). Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Vol 101. British Journal of Ophthalmology. BMJ. p. 38-44. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>
- <sup>16</sup> <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488>
- <sup>17</sup> Khoja L, et al. (2019). Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. Vol 30. Annals of Oncology. Elsevier BV. p. 1370-1380. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
- <sup>18</sup> Yang J, et al. (2018). Treatment of uveal melanoma: where are we now? Vol 10. Therapeutic Advances in Medical Oncology. SAGE Publications. 20 p. 175883401875717-. <http://dx.doi.org/10.1177/1758834018757175>
- <sup>19</sup> Algazi AP, al. (2016). Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. Vol 122. Cancer. Wiley. p. 3344-3353. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30258>
- <sup>20</sup> Nathan P, et al. (2019). Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study. Vol 119. European Journal of Cancer. Elsevier BV. p. 168-178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.010>
- <sup>21</sup> Kottschade LA, et al. (2016). The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. Vol 26. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). p. 300-303. <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000242>
- <sup>22</sup> Luke JJ, et al. (2013). Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma. Vol 119. Cancer. Wiley.p. 3687-3695. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28282>
- <sup>23</sup> Sacco JJ, et al. (2013). Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. Vol 31. Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO). p. 9031-9031. [http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.9031](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9031)
- <sup>24</sup> Homs J, et al. (2010). Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid–paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma. Vol 20. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). p. 507-510. <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0b013e3283403ce9>
- <sup>25</sup> Rantala ES, et al. (2019). Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Vol 29. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). p. 561-568. <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000575>
- <sup>26</sup> Carvajal RD, et al. (2014). Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma. Vol 311. JAMA. American Medical Association (AMA). p. 2397-. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6096>
- <sup>27</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>28</sup> Immunocore Ltd. IMCgp100-202 study August 2021 data cut-off results. Data on file.
- <sup>29</sup> <https://database.euripid.eu/>
- <sup>30</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428>
- <sup>31</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tebentafusp-kimmtrak-full-smc2549/>