

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebentafuspiga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1538
<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.*

Kaugelearenenud (metastaatilise või mitteresestseeritava) HLA-A\*02:01-positiivse uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid.

**Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.**

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

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

Metastaatiline uveamelanoom (UM) on harvaesinev silmakasvaja, mida seostatakse halva prognoosiga. Ligikaudu 50% patsiente on juba diagnoosimise hetkel metastaatilised.

50% patsiente surevad esimese aasta jooksul pärast diagnoosi ning keskmine elulemus on ca 12 kuud. Elulemuse tulemused ei ole viimase 40 aasta jooksul paranenud.

Eestis puudub metastaatilise uveamelanoomi jaoks süsteemse ravi võimalused.

Tebentafusp (KIMMTRAK®) on sihtmärgistatud ravim metastaatilise või mitteresestseeritava HLA-A\*02:01-positiivse uveamelanoomi raviks.

Tebentafusp on esimene ravim, mis on kolmanda faasi uuringus näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist elulemuskasu ning progressioonivaba elulemuse pikendamist metastaatilise uveamelanoomiga patsientidel.

**Esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.**

### 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 ohulisuse 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:

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p><b>Uuring IMCgp100-202 (Nathan et al, 2021)</b></p> <p>Eelnevalt ravimata HLA*02:01–positiivse metastaatilise uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid, kelle ECOG staatus on 0-1 ja kellel on vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle RECIST v1.1 järgi. Patsiendid randomiseeriti 2:1 suhtes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tebentafusp n=252</li> <li>• Kontrollrühm n=126</li> </ul>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Tebentafusp intravenoosselt (i.v.).</b> Annus 20 µg 1. päeval, 30 µg 8. päeval, seejärel 68 µg kord nädalas. Patsiendid hospitaliseeriti üheks ööks esimese kolme annuse ajal. Ravi jätkus kuni progressioonini või talumatute kõrvaltoimete tekkeni.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Kontrollrühmaks oli ravi uurija valikul:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab i.v. annuses 2 mg/kg (maksimaalne doos 200 mg) 21-päevase tsükli 1. päeval.</li> <li>• Ipilimumab i.v. annuses 3 mg/kg 21-päevase tsükli 1. päeval, maksimaalselt 4 annust.</li> <li>• Dakarbasiin i.v. annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> 21-päevase tsükli 1. päeval.</li> </ul> <p>Ravi (v.a ipilimumab) jätkus kuni progressioonini või talumatute kõrvaltoimete tekkeni. Kuna kliinilised tõendid viitavad sellele, et immuunravi saavad patsiendid võivad ravist kasu saada ka progressioonijärgselt (ilmselt on siin mõeldud immunoloogiliselt kinnitamata progresseerunud</p>

<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><b>haigust - iUPD) [1]</b>, siis oli tebentafuspi, pembrolizumabi ja ipilimumabi saavatel patsientidel lubatud progressiooni järgselt jätkata sama raviga (nii patsiendi kui arsti nõusolekul), juhul kui patsient vastas kõikidele järgmistele kriteeriumitele [41]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puuduvad sümptomid ja tunnused, mis viitaksid kliiniliselt olulisele progresseerumisele.</li> <li>• ECOG staatus ei ole langenud.</li> <li>• 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.</li> <li>• Muud ravi katkestamist nõudvad kriteeriumid ei ole täidetud.</li> </ul> <p>Juhul kui esines uusi progressiooni märke (<b>immunoloogiliselt kinnitatud progresseeruv haigus - iCPD) [1]</b>, tuli ravi katkestada.</p>
Uuringu pikkus	Mediaan jälgimisaeg 14,1 kuud.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	• Üldine elumus (OS)
3.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tebentafusp pikendas oluliselt üldist elumust. Mediaan OS Tebentafusp: 21,7 kuud (95% CI 18,6-28,6) Kontrollrühm: 16,0 kuud (95% CI 9,7-18,4) Riskitieduse suhe 0,51 (95% CI 0,37-0,71; p&lt;0,001) 1-aasta elumismäär Tebentafusp: 73% (95% CI 66-79) Kontrollrühm: 59% (95% CI 48-67) <b>Esmane tulemusnäitaja oli statistiliselt oluliselt parem uuritava ravimirühma patsientidel kui kontrollrühmas.</b></p>
3.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Progressioonivaba elumus (PFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontroll haiguse üle (defineeritud kui täielik või osaline ravivastus või stabiilne haigus <math>\geq 12</math> nädalat)</li> <li>• Objektiivne ravivastus (täielik või osaline ravivastus)</li> <li>• Ohutus</li> </ul>

<p>3.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Tebentafusp suurendas oluliselt 6-kuu PFS määra.  6-kuu PFS määr  Tebentafusp: 31%  Kontrollrühm: 19%  HR 0,73 (95% CI 0,58-0,94; P=0,01)  Mediaan PFS  Tebentafusp: 3,3 kuud (95% CI 3,0-5,0)  Kontrollrühm: 2,9 kuud (95% CI 2,8-3,0)  HR 0,73 (95% CI 0,58-0,94)  Siin jääb arusaamatuks, kuidas oli võimalik hinnata haigust progresseerunuks nii vara. Uuringus olid peale dakarbaziini kõik immuunsüsteemi mõjutavad ravimid. Immuunravimite ravivastust hinnatakse iRECIST kriteeriumite alusel. Peale esimest visualiseerivat uuringut (tavapraktikas sõltuvalt keskusest tehakse esimene uuring 2 – 3 kuud peale ravialgust) ei saa hinnata haigust progresseeruvaks, sest tegemist võib-olla pseudoprogressiooniga (immunsüsteemi rakud hakkavad ründama pahaloomulisi rakke, mille tõttu kasvajalised kolded visuaalselt suurenevad). Progressiooni kinnitab 2 kuu pärast tehtav uus uuring. Sageli on siis kasvajakolded hoopis vähenenud ja tegemist oli pseudoprogressiooniga [1].  Oluline on silmas pidada, et tebentafuspi, pembrolizumabi ja ipilimumabi saavatel patsientidel oli lubatud progressiooni järgselt jätkata sama raviga, juhul kui patsient sai ravist jätkuvalt kliinilist kasu. Mediaan ravikestus oli tebentafuspi rühmas 5,8 kuud ja kontrollrühmas 2,1 kuud (august 2021 andmelõige) [43]. See viitab sellele, et tebentafuspi ravi kasu kestis edasi ca 2,5 kuud pärast progressiooni, kontrollrühmas aga mitte.  Vt. Minu märkuseid esmase tulemusnäitaja juures.  Objektiivne ravivastus (täielik või osaline ravivastus)  Tebentafusp: 9% (95% CI 6-13)  Kontrollrühm: 5% (95% CI 2-10)  Ravivastuse kestus rühmades oli võrreldav (vastavalt 9,9 ja 9,47 kuud).</p>
--	--

	<p>Kontroll haiguse üle (ravivastus või stabiilne haigus)  Tebentafusp: 46% (95% CI 3-52)  Kontrollrühm: 27% (95% CI 20-36)  OS alamrühmades  Analüüs ilma ravivastuseta (progresseeruva haigusega) patsientide hulgas näitas, et tebentafusp parandas üldist elulemust võrreldes uurija valikuga 60% võrra (Joonis 5 ja 6). Tebentafusp ravi 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.  Tebentafuspi rühmas olid OS tulemused kontrollrühmast paremad sõltumata ravivastuse staatusest (täielik/osaline ravivastus, stabiilne haigus, või progresseeruv haigus)</p>
--	---

Taotluses esitatud kliiniliste uuring asjakohane ning tulemused taotluses esitatud näidustusel usaldusväärsed. Esitatud andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Vt. Lisaks minu kommentaare üleval.

#### 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.*

##### Ohutus

Sagedaseimad kõrvaltoimed tebentafuspi rühmas olid seotud tsütokiinide vabanemisega (palavik 76%, külmavärinad 47%, hüpotensioon 38%) või nahaga (lööve 83%, kihelus 69%, punetus 23%). Raviga seotud 3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid raporteeriti 44% patsientidel tebentafuspi rühmas ja 17% patsientidel kontrollrühmas. Raviga seotud surmasid ei esinenud kummaski rühmas. Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2% patsiente tebentafuspi rühmas ja 5% kontrollrühmas.

Tebentafuspi rühmas esinesid enamik (57%) raviga seotud kõrvaltoimeid esimese 4 nädala jooksul, annuse eskaleerimise

perioodil. Nende kõrvaltoimete esinemismäär ja raskusaste langesid järgnevate annustega.

Pärast 3-nädalast ravi said enamik patsiente tebensafuspi ambulatoorselt ilma et esineks talumatuid kõrvaltoimeid.

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

- Tsütokiinide vabanemise sündroom
- Söögiisu vähenemine, hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia
- Unetus
- Peavalu, pearinglus, paresteesia
- Tahhükardia
- Köha, düspnoe
- Iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia
- Lööve, sügelus, kuiv nahk, hüpo- või diarröa, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia
- Lööve, sügelus, kuiv nahk, hüpo- või hüperpigmentatsioon, erüteem
- Artralgia, seljavalu, müalgia, valu jäsemetes
- Pürektsia, väsimus, külmavärinad, ödeemid, gripilaadne haigus
- AST aktiivsuse suurenemine, ALT aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, aneemia, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere fosfaadisisalduse vähenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

- Nasofarüingit
- Ärevus
- Maitsetundlikkuse häired
- Rütmihäired, kodade virvendusarütmia
- Orofarüingeaalne valu, hüpoksia
- Alopeetsia, öine higistamine
- Lihasekrambid
- Amülaasi aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsusesuurenemine, vere glükoosisisalduse suurenemine

Rasked kõrvaltoimed

- Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)
  - Ägedad nahareaktsioonid
  - Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- Rasked kõrvaltoimed ilmnesid üldjuhul esimese kolme infusiooni järgselt ning taandusid 2-7 päeva jooksul. Hilisemate infusioonide ajal esines raskeid kõrvaltoimeid harva.

Võimalikud tüsistused

Südamehaigus

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus,

oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Enamikul juhtudel algas CRS infusioonipäeval ja mediaanaeg CRS-i taandumiseni oli 2 päeva.

Esimesed kolm tebentafuspi infusiooni manustatakse statsionaarsetes tingimustes, kus on

tingimused patsiendi püsivaks jälgimiseks ning kohene juurdepääs CRS-i leevendamiseks vajalikele ravimitele ja elustamisvahenditele. Patsiente tuleb jälgida CRS-i nähtude või

sümptomite suhtes vähemalt 16 tundi peale ravimi manustamist. CRS-i täheldamisel alustakse kohest toetavat ravi vastavalt üldistele tsütokiinide vabanemise sündroomi ravisoovitustele – sh ravi antipüreetikumide, intravenoosete vedelike, tosilizumabi või kortikosteroididega – mis aitab vältida sündroomi süvenemist raskeks või eluohtlikuks; patsiente tuleb jälgida kuni CRS-i taandumiseni. Olenevalt CRS-i püsivusest ja raskusastmest tuleb ravi tebantafuspiga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada.

Lk 13 / 27

#### Ägedad nahareaktsioonid

Ägedad nahareaktsioonid tekkisid üldjuhul pärast esimest kolme tebantafuspi infusiooni (iga infusiooni järgselt) ning nende raskuste ja sagedus vähenesid aja jooksul. Enamik sümptomeid taandub ilma süsteemsete kortikosteroidideta või pikaajaliste järelnähtudeta. Ägedaid nahareaktsioone saab ravida antihistamiinide ja paiksete kortikosteroididega. Püsivate või raskete sümptomite korral tuleb kaaluda süsteemseid kortikosteroide. Nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite ravi võib nõuda järgnevate tebantafuspi ravikordade ajutist edasilükkamist.

#### Südamehaigus

Tebantafuspiga ravitud patsientidel on täheldatud selliseid südamehäireid nagu siinustahhükardia ja arütmia, samuti on teatatud QT-intervalli pikenemise juhtudest.

Kõigil patsientidel tuleb esimese 3 ravinädala jooksul teha elektrokardiogramm (EKG) enne ja pärast ravi tebantafuspiga ning seejärel kliinilise näidustuse kohaselt. Kui QTcF on üle 500 ms või suureneb  $\geq 60$  ms võrreldes ravieelse tasemega, tuleb ravi tebantafuspiga katkestada ja patsientidel ravida mis tahes olemasolevaid kõrvaltoimet esilekutsuvaid tegureid, sealhulgas elektrolüütide tasakaalu häireid. Kui QTcF-intervall väheneb alla 500 ms või on  $< 60$  ms võrreldes ravieelse tasemega, tuleb ravi tebantafuspiga jätkata. Olenevalt südamehäire ning sellega seotud CRS-i püsivusest ja raskusastmest tuleb ravi tebantafuspiga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada.

**Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.**

## 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.*

### **Taotletav ravim**

Tebantafusp on esimene ravim, mis on kolmanda faasi uuringus näidanud statistiliselt olulist OS ja PFS kasu metastaatilise UM ravis, saavutades mediaan OS 21,7 kuud ja mediaan PFS 3,3 kuud. Kliinilise kasuga patsiendid võisid uuringus jätkata ravi pärast progressiooni; tebantafuspi mediaan ravikestus oli 5,8 kuud (august 2021 andmelõige), mis viitab kliinilise kasu püsimisele ca 2,5 kuu jooksul pärast progressiooni [43]. IMCgp100-202 uuringus jätkasid progressioonijärgselt tebantafusp ravi 109 patsienti 252-st (43,3%).



## Alternatiivsed ravivariandid

Metastaatilise UM ravivariantidena on uuritud immunteraapiat (kontrollpunkti inhibiitorid), tsütostaatilist ravi ja sihtmärgistatud ravi MEK inhibiitoritega. Samuti on uuritud maksale suunatud lokaalseid raviseid. Eestis ei ole ükski nendest variantidest metastaatilise UM raviks rahastatud, kuid ülevaate mõttes kirjeldame siiski alternatiivsete ravide peamisi efektiivsustulemusi.

### Immuunteraapia kontrollpunkti inhibiitoritega

Kuigi nahamelanoomi ravis on hiljuti tehtud edusamme, siis kontrollpunkti inhibiitorid ei ole näidanud elulemuskasu ega muud statistiliselt olulist kasu UM patsientide ravis.

PD-1 inhibiitorid (pembrolizumab, nivolumab) on metastaatilise UM uuringutes näidanud mediaan OS-i vahemikus 8–13 kuud [45-47], ipilimumabiga on mOS 6,0–9,7 kuud.

Hiljuti avaldati ESMO abstrakt, mis võrdles tebentafuspi ja ipilimumab + nivolumab

kombinatsioonravi eelnevalt ravimata metastaatilise UM ravis. Kaudseks võrdluseks kasutati kahte meetodit (MAIC ja IPTW analüüs). Mõlemad analüüsid näitasid tebentafuspi OS kasu vs ipi + nivo: HR oli vastavalt 0,51 (95% CI 0,32-0,79) ja 0,43 (95% CI 0,29-0,64).

Keemiaravi UM ravis on uuritud mitmeid keemiaraviseid, kuid nende ravivastuse määrad on kõigest 0–15%. Ulatuslik metaanalüüs OS andmetest vahemikus 1980 kuni 2017 leidis, et keemiaraviga on UM patsientide mOS 10,9 kuud.

MEK inhibiitorid MEK inhibiitor selumetiniib on näidanud mõõdukat ravivastusemäära paranemist võrreldes keemiaraviga, kuid elulemuses olulist vahet esinenud; mOS oli 11,8 kuud.

Maksametastaaside ravi 90% juhtudest tekivad UM patsientide esimesed metastaasid maksas. Maksametastaasid on UM-ga patsientide peamine suremuse põhjus.

Väikesel osal patsientidest (2–7%) on võimalik maksametastaasid täielikult resetseerida ning nende patsientide ravitulemused on üldjuhul paremad võrreldes mitteresetseeritud patsientidega

Oligometastaatilise haiguse korral on harvadel juhtudel võimalik teostada tervistav ravi kirurgilise või ablatsiooniprotseduuriga [59,60]. Muud maksale suunatud ravimeetodid on piirkondlikud kemoterapiad, nagu kemoembolisatsioon. Enamike maksa protseduuride ravivastuse määrad on tagasihoidlikud ja tõendid nende ravimeetodite kohta põhinevad väikestel, mitte-võrdlevatel ühe keskuse uuringutel [32]. Keemiaraviga kombineeritud lokaalseid raviviise teostavad üksikud vähiraviga tegelevad kompetentsikeskused maailmas. **Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.**

## 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste 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.*

Kuna ravijuhiste alustel puuduvad tõenduspõhised alternatiivid (nii EHK poolt rahastatud kui mitterahastud), siis antud küsimusele vastamine ei ole kohaldatav.

EHK tervishoiuteenuste loetelus sisalduvad naha melanoomis kasutatavad süsteemravimite komplekskoodid ei laiene uveaalmelanoomi ravile.

**Alternatiivsed ravimid puuduvad.**

## 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.*

1. NCCN [42]	2022	Tebentafusp on eelistatud valik kaugmetastaasidega UM-i süsteemseks raviks HLA-A*02:01-positiivsetel patsientidel.	Kategooria 1
		Kaugmetastaasidega UM süsteemne ravi Eelistatud: kliinilises uuringus osalemine. Alternatiivid: • Pembrolizumab, • Nivolumab +/- ipilimumab, • Ipilimumab, • Keemiaravi (dakarbasiin, temosolomiid, paklitakseel, nab-paklitakseel, karboplatiin+paklitakseel), • Trametiniib.	Kategooria 2A

**Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.**

## 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 usutatavad.

Tebentafuspi manustamist peab juhendama ja jälgima vähivastaste ainete kasutamise kogemusega arst, kes on valmis ravima tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) tingimustes, kus on kohe saadaval kõik nõutavad elustamisvahendid.

Tebentafuspiga ravitavatel patsientidel peab olema HLA-A\*02:01 genotüüp, mille määramiseks on kasutatud valideeritud HLA-genotüpiseerimise analüüsi.

Premedikatsioon CRS-iga seotud hüpotensiooni tekkeriski minimeerimiseks tuleb enne tebentafuspi infusiooni alustamist manustada intravenoosselt vedelikke, võttes aluseks patsiendi kliinilise seisundi ja ringleva vere mahu. Olemasoleva neerupealiste puudulikkusega patsientidel, kes saavad säilitusravi süsteemsete kortikosteroididega, tuleb kaaluda hüpotensiooni tekkeriski vähendamiseks kortikosteroidide annuse kohandamist.

Tebentafusp manustamine

Tebentafusp infusioonilahuse peab valmistama tervishoiutöötaja, kasutades ravimpreparaadi käsitlemise ajal õiget aseptilist tehnikat.

Tebentafuspi tuleb manustada intravenoosse infusioonina, kestusega 15...20 minutit.

Intravenoosseks infundeerimiseks tuleb tebentafusp lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis sisaldab inimese albumiini. CRS-i kahtluse korral tuleb tuvastada sümptomid ja neid kohe ravida.

Esimesed kolm raviannust Esimese kolme annuse manustamine teostatakse statsionaarses osakonnas ning patsiente jälgitakse üleöö vähemalt 16 tunni jooksul peale ravimi manustamist CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Elutähtsaid näitajaid tuleb jälgida enne annuse manustamist ja vähemalt iga 4 tunni järel kuni sümptomite taandumiseni. Kliinilise näidustuse korral tuleb patsienti sagedamini jälgida või hospitaliseerimise aega pikendada.

Kui patsiendil tekib tebentafuspi esimesest kolmest infusioonist ükskõik millise ajal 3. või 4. raskusastme hüpotensioon, tuleb teda edaspidised kolm ambulatoorsetes tingimustes tehtud infusiooni vähemalt 4 tunni jooksul vähemalt korra tunnis jälgida.

Järgnevad raviannused Kui 68 µg annus on talutav (st ei põhjusta  $\geq 2$ . astme hüpotensiooni, mis vajab meditsiinilist sekkumist), võib järgnevat annuseid manustada sobivates ambulatoorsetes tingimustes. Iga infusiooni järel tuleb patsiente jälgida vähemalt 60 minuti jooksul. Patsientidel, kes on saanud ambulatoorset ravi tebentafuspiga vähemalt 3 kuud ja kellel ei ole üle 2 nädala kestnud ravikatkestusi, võib järgmiste annuste puhul vähendada infusioonijärgset ambulatoorset jälgimisaega minimaalselt 30 minutini.

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.

## 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

Onkoloogia tegevusluba omav piirkondlik ja keskhaigla.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)

SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

### 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Esimesed kolm annust statsionaarselt, alates 4. annusest kas statsionaarselt või ambulatoorselt.

### 9.3. Raviarve eriala

Onkoloogia (keemia-ja kiiritusravi tähenduses E250)

### 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Mitte kohaldatav.

### 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kasvajate immuunravi läbiviimise kogemusega onkoloogid ja onkoloogiaõed.

Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

### 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Teenuseosutajad on koheselt valmis teenust osutama.

**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.*

Hetkeseisuga on Eestis tebensafuspiga ravi saanud 3 patsienti, kellest 1 on jätkuvalt ravil. Ravi on osutatud SA Tartu ülikooli Kliinikumis ja SA Põhjaregionaalhaiglas. Ravimimaksumuse on kompenseerinud „Kingitud elu“ fond.

## 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.

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Ühele raviarvele kodeeritakse üks manustamise kord.	
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	3	25	75
2. aasta	3	25	75
3. aasta	4	25	100
4. aasta	4	25	100

Vähiregistri andmetel diagnoositakse C69.3 (koroidea melanoomi) näidustusel 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 siiski arvestatud 50% metastaatilisi patsiente. Nii Eesti kui rahvusvahelised andmed näitavad, et ~50% UM patsiente on HLA-A\*02:01 positiivsed. Seega lõplik hinnang on, et tebensafusp ravi vajab kuni 4 patsienti aastas.

Mediaanaeg ravi katkestamiseni IMCgp100-202 uuringus oli 5,8 kuud (august 2021 andmelõige)

[43]. See on mõnevõrra pikem kui PFS, kuna patsientidel oli lubatud ravi jätkata

progressioonijärgselt, kui nad vastasid eelmääratud kriteeriumitele, olles kliiniliselt stabiilsed ja saades ravist jätkuvat kasu.

Ravijuhtude arvuks patsiendi kohta on selle alusel eeldatud 25 annust, mis vastab tebensafuspi 1 kord nädalas annustamisele 5,8 kuu jooksul.

Kokkuvõttes on tegemist väikese ja kindlate kriteeriumitega patsiendirühmaga (metastaatilised, HLA-A\*02:01 positiivsed), kellel puudub hetkel efektiivne ravi.

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.

## 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 Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel	Ravimi valmistamisega seotud: Intravenoosseks infundeerimiseks tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis sisaldab inimese albumiini (teenuskood 4051) Ravimi manustamisega seotud: <ul style="list-style-type: none"><li>• 2065 – voodipäev statsionaaris (sisehaiguste profiil) esimesed 3 manustamist</li><li>• Edasised manustamised kas 3075 – Päevaravi või 3004 - ambulatoorne eriarstiabi</li><li>• Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</li></ul>
12.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Alternatiivne teenus puudub.
12.3 Kas uus teenus asendab mõnda	Ei asenda.

<p>olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p>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).</p>	
<p>12.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>100% (3-4 patsienti aastas)</p>
<p>12.5 Taotletava tervishoiuteenusena kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.</p> <p>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhulannustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p> <p>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.</p>	<p>6362 – Elektrokardiograafia (2x esimese 3 nädala jooksul, seejärel kliinilise näidustuse kohaselt)</p>
<p>12.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Alternatiivne teenus puudub.</p>
<p>12.7 Kas uus tervishoiuteenus omab</p>	<p>Puuduvad andmed</p>

teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?  Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	
12.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral  ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole kohaldatav

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning taotluses on adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta.

### 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta 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.*

Valmisolek puudub.

Taotluse esitajaga päri.

### 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.*

14.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus  Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel).  Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid.
--	---



piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt	
<p>14.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p>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.</p>	Ravi optimaalseks kasutamiseks on vajalik määratleda tingimused ravi jätkamiseks progressioonijärgselt (vt punkt 14.5).
<p>14.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</p>	Ei ole kohaldatav.
14.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
<p>14.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p>Kui 14.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust</p>	
<p>1) Taotletav teenus taotletakse järgmistele patsientidele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaugelearenenud silmast lähtnud melanoom (C69)</li> <li>• HLA-A*02:01 positiivsed</li> <li>• Esimene raviliin st varasemalt ei ole saanud süsteemravi uvealmelanoomi tõttu</li> <li>• heas üldseisundis ECOG 0-1</li> </ul> <p>2) Ravi jätkamise tingimused esmase radioloogilise progressiooni järel:</p> <p>Kooskõlas tebentafuspi kolmanda faasi uuringuga IMCgp100-202 [20], jätkatakse tebentafusp ravi kuni haiguse progressioonini või kuni patsient saab ravist kliinilist kasu.</p> <p>Kliiniline kasu on defineeritud järgmiste kriteeriumite täitmise korral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puuduvad sümptomid ja tunnused, mis viitaksid kliiniliselt olulisele progresseerumisele.</li> <li>• ECOG staatus ei ole langenud.</li> <li>• Puudub kohene oht elutähtsatele elunditele/kriitilistele anatoomilistele asukohtadele (nt seljaaju kompressioon, maksafunktsiooni langus), mis nõuaks kiiret meditsiinilist sekkumist, või kui ravi jätkamine takistaks selle sekkumise teostamist</li> </ul>	

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

#### 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.

Vt. Punkt 14.5.

#### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

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

Kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

#### 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.

Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse?

-Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebensafuspiga

Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega?

Vt. Punktid 3 ja 4.

Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud?

Vt. Punkt 7.

Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus?

Vt. Punkt 16.

#### 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 paberandjal koopiad.

Kasutatud kirjandus on analoogne teenusetaotleja kirjandusallikatega.  
Lisaks: 1 Seymour L et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. The Lancet Oncology, Volume 18, Issue 3, March 2017, Pages e143-e152