

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“.

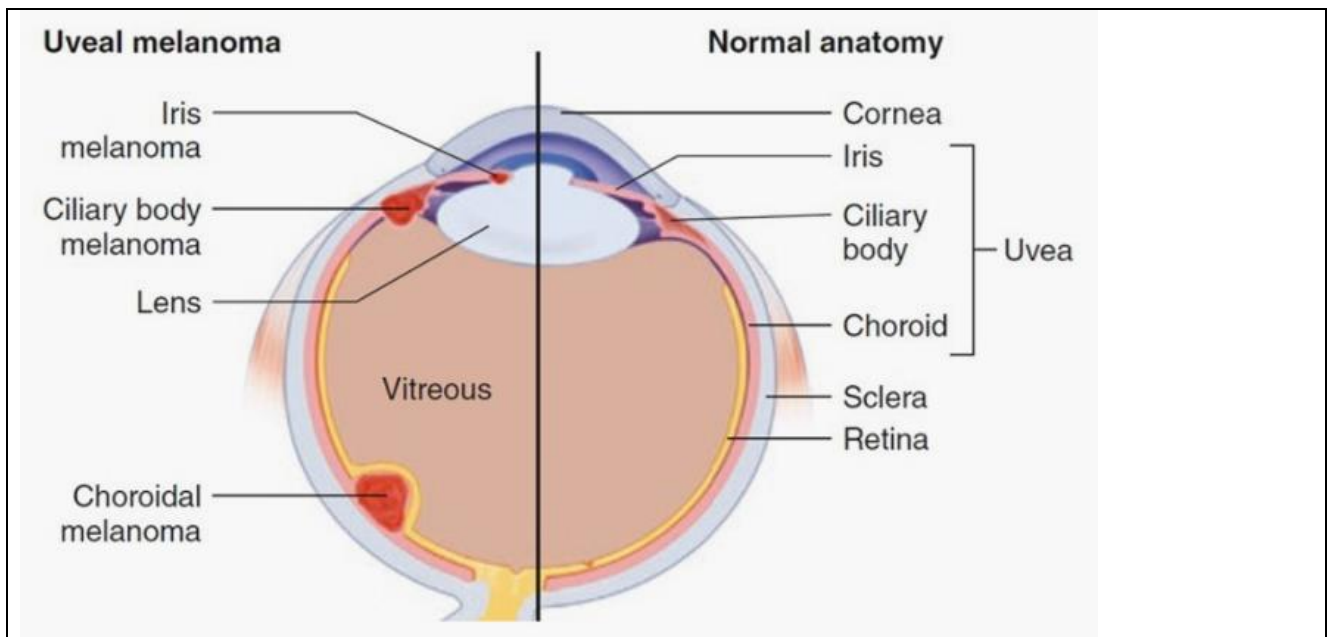
1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	Medison Pharma Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	hiien@medisonpharma.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	hiien@medisonpharma.com

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>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebensafuspiga</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input 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) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ¹ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

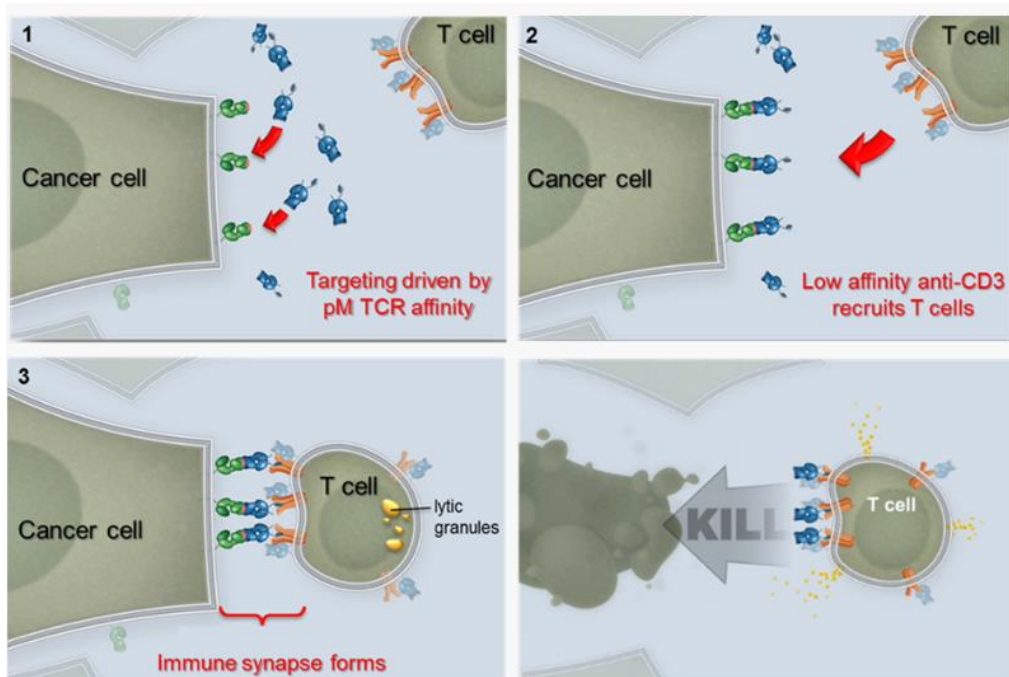
arvutamise metoodika“ § 36 lõikele 2
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
<p>Metastaatiline uveamelanoom (UM) on harvaesinev silmakasvaja, mida seostatakse halva prognoosiga. Ligikaudu 50% patsiente on juba diagnoosimise hetkel metastaatilised.</p> <p>50% patsiente surevad esimese aasta jooksul pärast diagnoosi ning keskmine elulemus on ca 12 kuud. Elulemuse tulemused ei ole viimase 40 aasta jooksul paranenud.</p> <p>Eestis puudub metastaatilise uveamelanoomi jaoks süsteemse ravi võimalused.</p> <p>Tebentafusp (KIMMTRAK®) on sihtmärgistatud ravim metastaatilise või mitteresestseeritava HLA-A*02:01-positiivse uveamelanoomi raviks.</p> <p>Tebentafusp on esimene ravim, mis on kolmanda faasi uuringus näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist elulemuskasu ning progressioonivaba elulemuse pikenedamist metastaatilise uveamelanoomiga patsientidel.</p> <p>Tebentafuspi manustatakse infusiooni teel 1 kord nädalas kuni progresseerumiseni või kuni patsient saab ravist kliinilist kasu.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <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>	Kaugelearenenud (metastaatilise või mitteresestseeritava) HLA-A*02:01-positiivse uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	RHK-10 diagnoosikood C69.3 – Silma (päris-)soonkest (koroidea) C69.4 – Rips- e tsiliaarkeha Morfoloogiliselt kinnitatud melanoom ning verest kinnitatud HLA-A*02:01
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Uveamelanoom (UM) on haruldane ja eluohtlik haigus, mis areneb pigmenteeritud melanotsüütrakkudest silma soonkestas ehk koroideas (ingl k <i>choroid</i>), iirises või ripskehas ehk tsiliaarkehas (ingl k <i>ciliary body</i>) (Joonis 1). Primaarne UM tekib enamasti koroideas (85-95% juhtudest) ja seetõttu nimetakse mõnikord ka koroideamelanoomiks. Harvemini tekib UM tsiliaarkehas (5-8%) või iirises (3-5%) [1,2].</p> <p>UM erineb teistest melanoomidest patofüsioloogia, molekulaarse patoloogia ja kliiniliste tunnuste poolest. Kuigi nii UM kui nahamelanoom tekivad melanotsüütrakkudest, on tegemist patoloogiliselt erinevate vähkkasvajatega, millel on erinevad kliinilised ja molekulaarsed omadused, riskitegurid ja geneetika ning erinev metastaseerumise kulg [3]. Nende kahe kasvaja erinevusi peegeldab nende erinev vastus naha melanoomi ravivõimalustele [2,4].</p> <p>UM omab teistest melanoomivormidest erinevat geneetiliste mutatsioonide profiili. Kui nahamelanoomiga esineb peamiselt BRAF ja NRAS mutatsioone, siis UM korral esinevad mutatsioonide enamasti G valkudes [5]. Ca 80% UM juhtudest tekivad mutatsioonidest G alfa rajal (GNAQ, GNA11, PLCB4 või CYSLTR2 geenides) [6]; ~40% juhtudel leitakse mutatsioone BAP1 geenis [7,8].</p>	



Joonis 1. Uveamealnoomi võimalikud asukohad silmas (iiris, tsiliaarkeha, koroidea) [9]

Lisaks on umbes pooled (45–50%) UM patsiendid HLA-A*02:01-positiivsed [19,20]. HLA ehk inimese leukotsüütide antigeen on 6. kromosoomi geenide kompleks, mis kodeerivad 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 kasvajarakkude rakupinnal (Joonis 2-1), ja seejärel seondub T-rakkudega (Joonis 2-2), mis aktiveeruvad (Joonis 2-3) ja kutsuvad esile kasvajaraku surma (Joonis 2-4).



Joonis 2. Tebentafusp toimemehhanism

Diagnoosimine ja esmane ravi

UM diagnoositakse enamasti rutiinse silmakontrolli ajal; patsiendil võib esineda silmanägemisega seotud sümptomeid, kuid nad võivad olla ka asümptomaatilised [10-12].

Primaarse haiguse esmane ravi on lokaalne ravi, peamiselt brahhüteraapia ehk lähikiiritusravi näol[13]. Teatud patsientidel on vajalik silma eemaldamine ehk enukleatsioon, kuid võimalusel eelistatakse raviseid, mis võimaldavad nägemise säilitamist [14,15].

Epidemioloogia

Kuigi UM on haruldane, on see kõige sagedamini esinev täiskasvanute silmakasvaja. UM esinemissagedus Euroopas on 5 juhtu miljoni elaniku kohta [16]. Haigust esineb sarnasel määral meeste ja naiste hulgas [17,18]).

Eesti Vähiregistri andmetel on C69.3 (koroidea pahaloomuline kasvaja) diagnoosi saanud perioodil 2010-2014 keskmiselt 10,4 inimest aastas ning perioodil 2015-2019 keskmiselt 13,2 inimest aastas. Haiguse levik diagnoosimisel oli:

- 2010-2014: lokaalne 64%, teadmata 35% ja kaugmetastaasidega 2%.
- 2015-2019: lokaalne 79%, teadmata 14% ja kaugmetastaasidega 3%.

Kui vaadata silmakasvajate esinemist laiemalt (RHK-10 C69), siis diagnoositakse keskmiselt 21 uut silmakasvaja juhtu aastas (Tabel 1); siinhulgas on ka UM-i harvemini esinevad alatüübid tsiliaarkehas või iirises. Enim diagnoositakse haigust 60+ vanuses patsientidel, kuid arvestatav osakaal on ka nooremaid patsiente (24%-i vanuses 20-59) (Tabel 2).

Tabel 1. Silmakasvajate (C69) esmasjuhtude arv, 2015-2019 [21]

Aasta	Esmasjuhud kokku	Esinemissagedus 100 000 elaniku kohta
2019	19	1,43
2018	21	1,59
2017	16	1,21
2016	28	2,13
2015	21	1,60
Keskmine	21	1,59

Tabel 2. Esmasjuhud 2015.-2019. aastatel vanuserühmade järgi [21]

Vanuserühm	Esmasjuhtude arv	Osakaal
0-19	10	10%
20-29	3	3%
30-39	4	4%
40-49	9	9%
50-59	9	9%
60-69	32	30%
70-79	23	22%
80+	15	14%

Metastaatiline UM

UM levib peaaegu eranditult vere kaudu ning 50% patsientidest on diagnoosimise hetkel metastaatilised [22,23]. Metastaaside esimene koht on 90% juhtudest maks; ülejäänud 10%

patsientidel on kõige levinumad metastaatilised asukohad kopsud ja luud [22].

Ligikaudu pooltel maksametastaasidega patsientidest on maksavälised kahjustused; kõige levinumad ekstrahepaatilised metastaasipaikmed on kopsud (24–30%), nahk (11–17%) ja luud (8–23%) [24,25].

Metastaaside esinemissagedus erineb sõltuvalt UM alatüübist. 5- ja 10-aasta metastaseerumismäär on kõrgem tsiliaarkeha (vastavalt 19% ja 33%) ja koroidmelanoomi (15% ja 25%) puhul ning madalam iirise melanoomi (4% ja 7%) puhul [18]. Aeg primaarse UM-i diagnoosimisest metastaatilise haiguse diagnoosimiseni on 27–53 kuud [26-30].

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** [25]. 12-kuu üldine elulemus esimese rea kliinilistes uuringutes on kuni 52% [31-33].

Kõrge metastaseerumisriskiga patsientide käsitlus

Kõrge metastaatilise haiguse riskiga patsiente saab tuvastada primaarse kasvaja geneetiliste ja kliiniliste tunnuste järgi. Näiteks BAP1 ekspressiooni puudumist on leitud ligikaudu 50% UM juhtudel, eelkõige metastaatilistel, ning seda seostatakse halvema elulemusega [34,35]. Muud riskihindamise võimalused on TNM staadiumi määramine [18], IGF-1 tase [36] ja tsütogeneetika (3., 5. ja 8. kromosoomide staatus) [37].

Metastaatilise UM diagnoosimiseks saab kasutada regulaarseid maksauuringuid. Kõrge metastaseerumisriskiga patsientidel on soovituslik 2-4 korda aastas teostada maksaanalüüsi ja/või uuringuid nagu ultraheli, kompuutertomograafia või MRT. Regulaarne jälgimine on soovitatud, kuna **kõrge riskiga patsientidest ligikaudu 65% retsiveeruvad 5 aasta jooksul pärast esmast ravi** [38-40].

Metastaatilise UM ravi

Ravistandard metastaatilise UM jaoks puudub. Võimalike ravivariantidena on uuritud süsteemset keemiaravi, immunoteraapiat ja sihtmärgistatud ravi MEK inhibiitoritega, samuti on uuritud maksale suunatud ravimid, kuid nende efektiivsus on piiratud (vt täpsemalt punkt 5.3).

Kokkuvõte

Metastaatilise UM jaoks puudub efektiivne ravi ning patsientide mediaan elulemus on vaid 1 aasta. Tebentafusp on esimene ravim, mis on 3. faasi uuringus näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist OS pikenemist, saavutades mediaan OS 21,7 kuud [20].

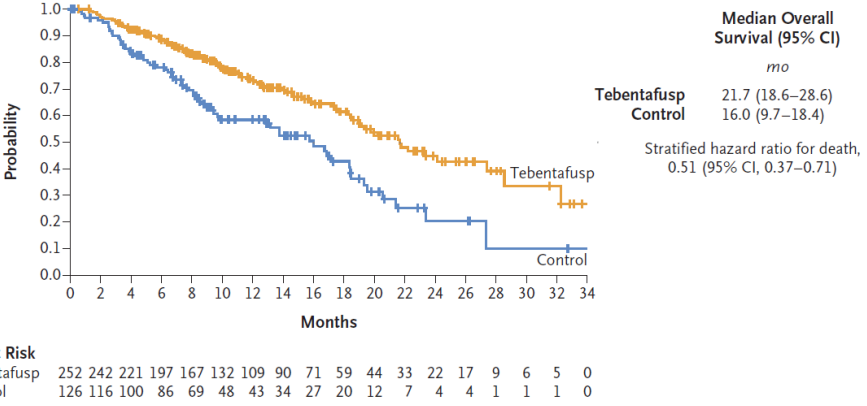
4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

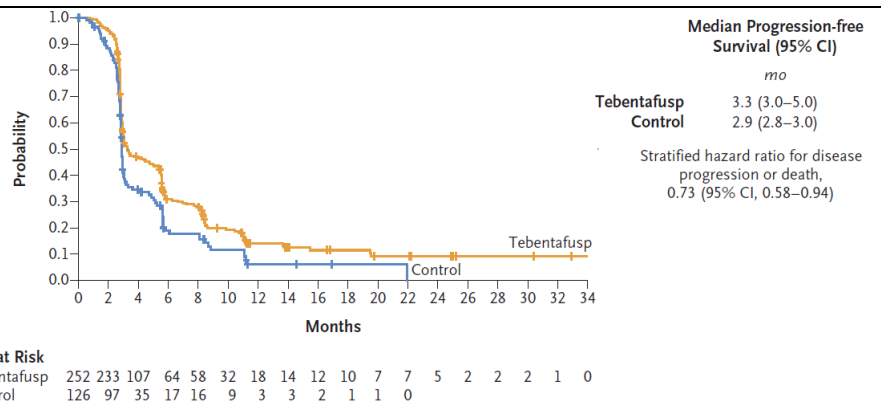
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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).

Teostatud otsing PubMed andmebaasis. Otsingu märksõnad olid „tebentafusp uveal melanoma“,

<p>valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud. Otsingu tulemusel leiti 3 uuringut, millest kaks olid faas 1/2 uuringud. Taotluses on kajastatud 3. faasi uuringu tulemused.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring IMCgp100-202 (Nathan et al, 2021) [20]</p> <p>Eelnevalt ravimata HLAA*02:01–positiivse metastaatilise uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid, kelle ECOG staatus on 0-1 ja kellel on vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle RECIST v1.1 järgi.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti 2:1 suhtes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp n=252 • Kontrollrühm n=126
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tebentafusp intravenoosselt (i.v.).</p> <p>Annus 20 µg 1. päeval, 30 µg 8. päeval, seejärel 68 µg kord nädalas.</p> <p>Patsiendid hospitaliseeriti üheks ööks esimese kolme annuse ajal.</p> <p>Ravi jätkus kuni progressioonini või talumatute kõrvaltoimete tekkeni.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kontrollrühmaks oli ravi uurija valikul:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab i.v. annuses 2 mg/kg (maksimaalne doos 200 mg) 21-päevase tsükli 1. päeval. • Ipilimumab i.v. annuses 3 mg/kg 21-päevase tsükli 1. päeval, maksimaalselt 4 annust. • Dakarbasiin i.v. annuses 1000 mg/m² 21-päevase tsükli 1. päeval. <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, siis oli tebentafuspi, pembrolizumabi ja ipilimumabi saavatel patsientidel lubatud progressiooni järgselt jätkata sama raviga (nii patsiendi kui arsti nõusolekul), juhul kui patsient vastas <u>kõikidele</u> järgmistele kriteeriumitele [41]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Juhul kui esines uusi progressiooni märke, tuli ravi katkestada.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Mediaan jälgimisaeg 14,1 kuud.</p>

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine elulemus (OS) 						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tebentafusp pikendas oluliselt üldist elulemust.</p> <p><u>Mediaan OS</u> Tebentafusp: 21,7 kuud (95% CI 18,6-28,6) Kontrollrühm: 16,0 kuud (95% CI 9,7-18,4) HR 0,51 (95% CI 0,37-0,71; p<0,001)</p> <p><u>1-aasta elulemusmäär</u> Tebentafusp: 73% (95% CI 66-79) Kontrollrühm: 59% (95% CI 48-67)</p>  <table border="1" data-bbox="571 1032 1214 1093"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tebentafusp</td> <td>252 242 221 197 167 132 109 90 71 59 44 33 22 17 9 6 5 0</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>126 116 100 86 69 48 43 34 27 20 12 7 4 4 1 1 1 0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 3. Üldine elulemus</p>	No. at Risk		Tebentafusp	252 242 221 197 167 132 109 90 71 59 44 33 22 17 9 6 5 0	Control	126 116 100 86 69 48 43 34 27 20 12 7 4 4 1 1 1 0
No. at Risk							
Tebentafusp	252 242 221 197 167 132 109 90 71 59 44 33 22 17 9 6 5 0						
Control	126 116 100 86 69 48 43 34 27 20 12 7 4 4 1 1 1 0						
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Progressioonivaba elulemus (PFS) • Kontroll haiguse üle (defineeritud kui täielik või osaline ravivastus või stabiilne haigus ≥ 12 nädalat) • Objektiivne ravivastus (täielik või osaline ravivastus) • Ohutus 						
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Tebentafusp suurendas oluliselt 6-kuu PFS määra.</p> <p><u>6-kuu PFS määr</u> Tebentafusp: 31% Kontrollrühm: 19% HR 0,73 (95% CI 0,58-0,94; P=0,01)</p> <p><u>Mediaan PFS</u> 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)</p> <p>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.</p>						



Joonis 4. Progressioonivaba elulemus

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).

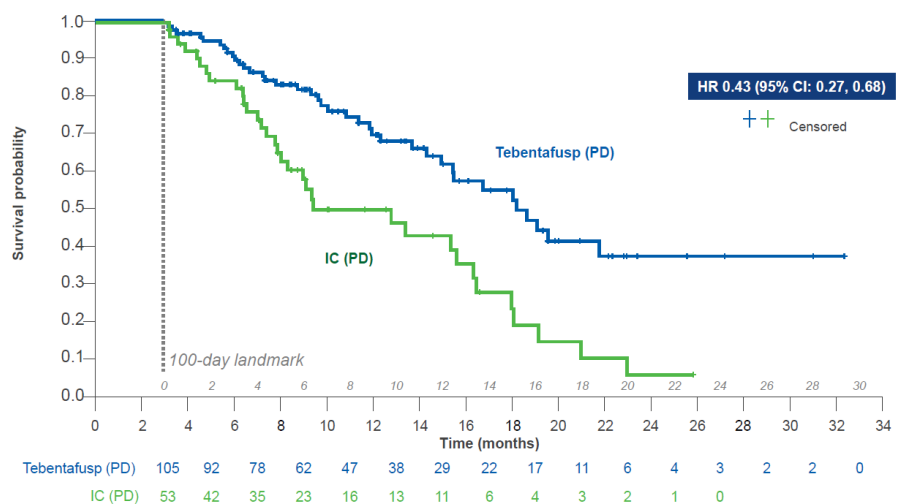
Kontroll haiguse üle (ravivastus või stabiilne haigus)

Tebentafusp: 46% (95% CI 3-52)

Kontrollrühm: 27% (95% CI 20-36)

OS alamrühmades

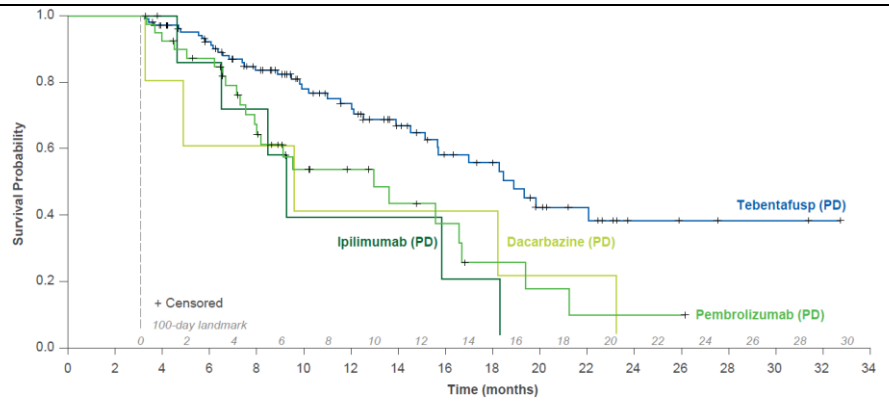
Analüüs ilma ravivastuseta (progresseeruva haigusega) patsientide hulgas näitas, et tebentafusp parandas üldist elulemust võrreldes uurija valikuga 60% võrra (Joonis 5 ja 6). **Tebentafusp ravi pikendas ka nende patsientide elu, kellel puudus selge radioloogiline ravivastus, kuid ei ilmnenuid muid haiguse progressioonile viitavaid muutusi.** Seega seisnes kasu haiguse progresseerumise aeglustamises, mitte ravivastuse saavutamises.



Joonis 5. OS ilma ravivastuseta patsientidel, tebentafusp vs kontrollrühm

PD, progresseeruv haigus

Allikas: Piperno-Neumann S, et al. Presented at AACR 2021. Abstract CT002 [62]



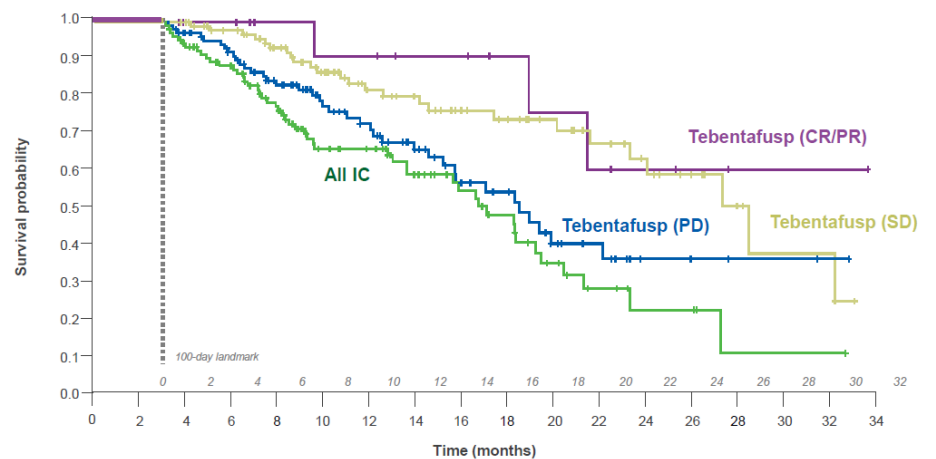
Tebentafusp (PD)	105	92	78	62	47	38	29	22	17	11	6	4	3	2	2	0
Dacarbazine (PD)	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0				
Ipilimumab (PD)	8	6	5	4	2	2	2	1	0							
Pembrolizumab (PD)	40	33	27	16	12	9	7	3	3	2	1	1	0			

Joonis 6. OS ilma ravivastusega patsientidel vastavalt saadud ravimile

PD, progresseeruv haigus

Allikas: Joshua AM, et al. Presented at ASCO 2021. Abstract 9509 [63]

Tebentafuspi rühmas olid OS tulemused kontrollrühmast paremad sõltumata ravivastuse staatusest (täielik/osaline ravivastus, stabiilne haigus, või progresseeruv haigus) (Joonis 7).



Tebentafusp (CR/PR)	15	14	11	11	10	8	8	7	5	5	3	3	2	1	1	1	0
Tebentafusp (SD)	101	89	82	67	53	45	37	32	26	21	17	12	7	3	3	0	
Tebentafusp (PD)	105	92	78	62	47	38	29	22	17	11	6	4	3	2	2	0	
IC	107	89	76	54	44	36	29	20	15	9	6	4	2	1	1	0	

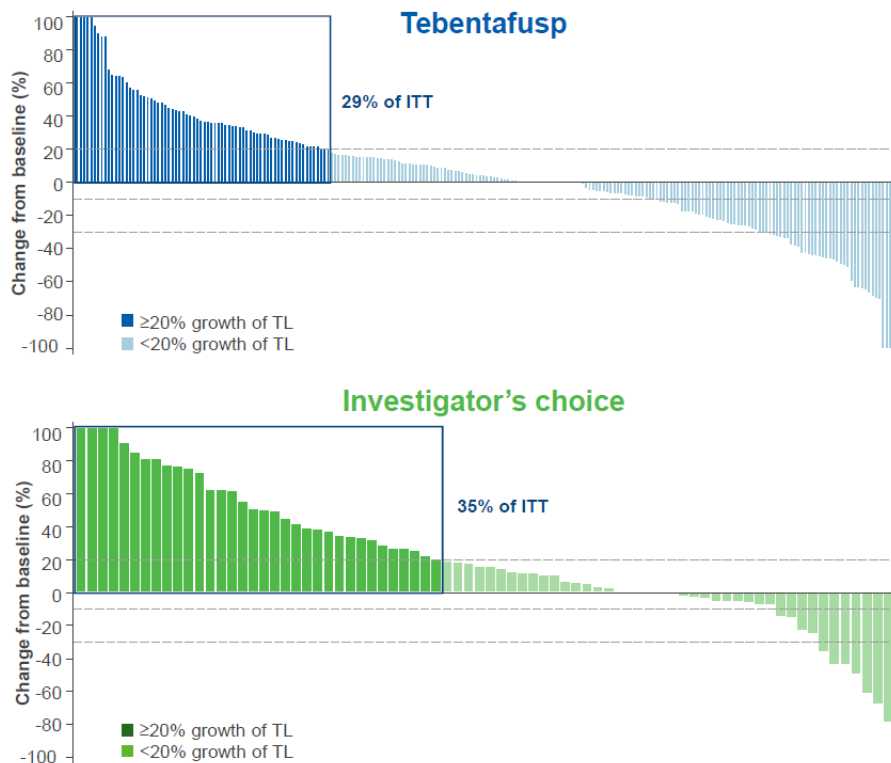
Joonis 7. OS vastavalt ravivastuse staatusele (CR/PR, SD või PD)

CR/PR: täielik/osaline ravivastus; PD: progresseeruv haigus; SD: stabiilne haigus.

Allikas: Joshua AM, et al. Presented at ASCO 2021. Abstract 9509 [63]

Muutus kasvaja suurus

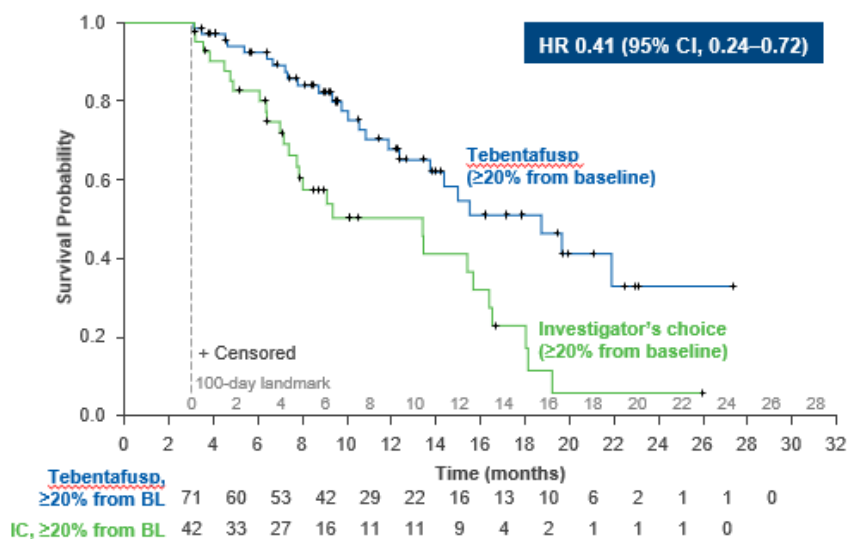
Kasvaja suurenemine $\geq 20\%$ võrra algtasemest esines 29% patsientidel tebentafuspi rühmas ja 35% patsientidel kontrollrühmas (Joonis 8).



Joonis 8. Kasvaja suuruse muutus ravirühmades

Allikas: Joshua AM, et al. Presented at ASCO 2021. Abstract 9509 [63]

Patsientide hulgas, kelle tuumor suurenes ravi käigus $\geq 20\%$ algtasemest, oli suurem tõenäosus pikemale elulemusele tebentafuspi rühmas kui kontrollrühmas (Joonis 9).



Joonis 9. Elulemus-tõenäosus patsientide hulgas, kelle kasvaja suurenes $\geq 20\%$ võrra võrreldes algtasemega

BL: algtase (*baseline*); CI: usaldusvahemik; HR: riskisuhe.

Allikas: Joshua AM, et al. Presented at ASCO 2021. Abstract 9509 [63]

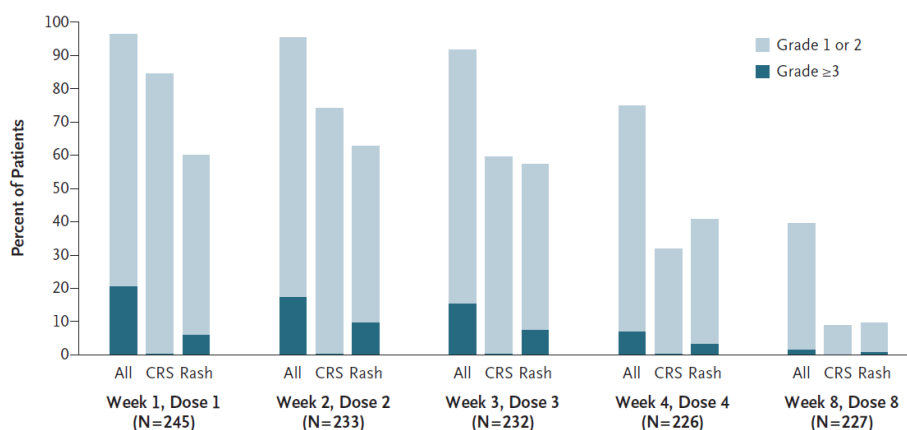
Ohutus

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 järgnevatel annustega (Joonis 10).

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



Joonis 10. Tebentafuspi kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste nädalate kaupa

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">• Tsütokiinide vabanemise sündroom• Söögiisu vähenemine, hüpomagneemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia• Unetus• Peavalu, pearinglus, paresteesia• Tahhükardia• Köha, düspnoe• Iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia• Lööve, sügelus, kuiv nahk, hüpo- või

	<p>hüperpigmentatsioon , erüteem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia, seljavalu, müalgia, valu jäsemetes • Püreeksia, 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 $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • Nasofarüngiit • Ärevus • Maitsetundlikkuse häired • Rütmihäired, kodade virvendusarütmia • Orofarüngeaalne valu, hüpoksia • Alopeetsia, öine higistamine • Lihasekrampid • Amülaasi aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, vere valgeliblede arvu suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere glükoosisisalduse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none"> • Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) • Ägedad nahareaktsioonid • Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine <p>Rasked kõrvaltoimed ilmnesid üldjuhul esimese kolme infusiooni järgselt ning taandusid 2-7 päeva jooksul. Hilisemate infusioonide ajal esines raskeid kõrvaltoimeid harva.</p>
Võimalikud tüsistused	Südamehaigus
<p>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> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise 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.</i></p>	
<p><u>Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)</u> Enamikul juhtudel algas CRS infusioonipäeval ja mediaanaeg CRS-i taandumiseni oli 2 päeva. Esimesed kolm tebensafuspi 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, intravenoossete vedelike, totsilizumabi 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 tebensafuspiiga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada.</p>	

Ägedad nahareaktsioonid

Ägedad nahareaktsioonid tekkisid üldjuhul pärast esimest kolme tebentafuspi infusiooni (iga infusiooni järgselt) ning nende raskusaste 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 tebentafuspi ravikordade ajutist edasilükkamist.

Südamehaigus

Tebentafuspiiga 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 tebentafuspiiga ning seejärel kliinilise näidustuse kohaselt. Kui QTcF on üle 500 ms või suureneb ≥ 60 ms võrreldes ravieelse tasemega, tuleb ravi tebentafuspiiga 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 tebentafuspiiga jätkata. Olenevalt südamehäire ning sellega seotud CRS-i püsivusest ja raskusastmest tuleb ravi tebentafuspiiga ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Publitseeritud andmed erinevate riikide kogemuse kohta puuduvad.

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	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

Kuna ravijuhiste alustel puuduvad tõenduspõhised alternatiivid (nii EHK poolt rahastatud kui mitterahastatud), siis antud tabeli täitmine ei ole kohaldatav.

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

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmutumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

1. NCCN [42]	2022	Tebentafusp on eelistatud valik kaugmetastaasidega UM-i süsteemseks raviks HLA-A*02:01-positiivsetel patsientidel.	Kategooria 1
		<u>Kaugmetastaasidega UM süsteemne ravi</u> Eelistatud: kliinilises uuringus osalemine. Alternatiivid: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab, • Nivolumab ± ipilimumab, • Ipilimumab, • Keemiaravi (dakarbasiin, temosolomiid, paklitakseel, nab-paklitakseel, karboplatiin+paklitakseel), • Trametiniib. 	Kategooria 2A

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Taotletav ravim

Tebentafusp 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 [20]. Kliinilise kasuga patsiendid võisid uuringus jätkata ravi pärast progressiooni; tebentafuspi **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 tebentafusp ravi 109 patsienti 252-st (43,3%) [41].

Alternatiivsed ravivariandid

Metastaatilise UM ravivariantidena on uuritud immunteraapiat (kontrollpunkti inhibiitorid), tsütostaatilist ravi ja sihtmärgistatud ravi MEK inhibiitoritega. Samuti on uuritud maksale suunatud lokaalseid raviseid [32,40]. **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 [33,44]). 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** [40,48–50].

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 tebensafuspi 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) [61].

Keemiaravi

UM ravis on uuritud mitmeid keemiaravisid, kuid nende ravivastuse määrad on kõigest 0–15% [51-55]. Ulatuslik metaanalüüs OS andmetest vahemikus 1980 kuni 2017 leidis, et keemiaraviga on UM patsientide **mOS 10,9 kuud** [32].

MEK inhibiitorid

MEK inhibiitor selumetiniib on näidanud mõõdukat ravivastusemäära paranemist võrreldes keemiaraviga, kuid elulemuses olulist vahet esinenud; **mOS oli 11,8 kuud** [56,57].

Maksametastaaside ravi

90% juhtudest tekivad UM patsientide esimesed metastaasid maksas [22]. Maksametastaasid on UM-ga patsientide peamine suremuse põhjus [22].

Väikesel osal patsientidest (2–7%) on võimalik maksametastaasid täielikult resetseerida ning nende patsientide ravitulemused on üldjuhul paremad võrreldes mitteresetseeritud patsientidega [58]. 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.

Ülevaatlik tabel erinevate ravivõimaluste OS tulemustest

Tabel 3 võtab kokku Rantala et al ulatuslikus metaanalüüsis raporteeritud metastaatilise UM elulemustulemused erinevate ravivariantidega. Antud metaanalüüs hõlmas kokku 78 uuringut metastaatilise UM näidustusel, mis avaldatud vahemikus 1980–2017.

Tabel 3. Metastaatilise UM-iga patsientide mediaan OS erinevate ravidega [32]

Treatment modality	Number of patients	Percentage 1 year survival (95% CI)	Median OS years (95% CI)
Total	2494	52 (50-54)	1.07 (1.00-1.13)
Conventional chemotherapy	272	45 (39-51)	0.91 (0.77-1.03)
Chemoimmunotherapy with interferon + interleukin	107	52 (43-61)	1.06 (0.93-1.36)
Hepatic intra-arterial chemotherapy	355	57 (51-62)	1.16 (1.03-1.27)
Trans arterial chemoembolization	484	43 (38-47)	0.84 (0.75-0.92)
Isolated hepatic perfusion	147	66 (58-73)	1.34 (1.15-1.68)
Checkpoint inhibitor	318	34 (29-40)	0.59 (0.53-0.71)
Protein kinase inhibitor	132	40 (32-49)	0.86 (0.63-0.95)
Selective internal radiation therapy	71	48 (36-59)	0.94 (0.62-1.25)
Immunoembolization	56	75 (61-84)	1.63 (1.27-1.86)
Immunosuppressant	14	34 (11-60)	0.91 (0.45-1.47)
Liver directed thermotherapy	24	83 (61-93)	2.50 (1.22-3.02)
Vaccine	14	64 (34-83)	1.62 (0.56-3.18)
Surgery	500	68 (63-72)	1.43 (1.32-1.66)

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.

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 neerupeatuste 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 ≥ 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.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	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? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Esimesed kolm annust statsionaarselt, alates 4. annusest kas statsionaarselt või ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia (keemia-ja kiiritusravi tähenduses E250)
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Mitte kohaldatav.

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.

Teenuseosutajad on koheselt valmis teenust osutama.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

9.1 Keskmine 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
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>			

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 tebentafusp 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 tebentafuspi 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.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Prognoositav patsientide arv on väike, mistõttu ei ole võimalik ennustada patsientide jaotust ning teenuse kordade arvu kolme vähikeskuse vahel.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	
Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	<p><u>Ravimi valmistamisega seotud:</u> Intravenosseks infundeerimiseks tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis sisaldab inimese albumiini (teenuskood 4051)</p> <p><u>Ravimi manustamisega seotud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2065 – voodipäev statsionaaris (sisehaiguste profiil) esimesed 3 manustamist • Edasised manustamised kas 3075 – Päevaravi või 3004 - ambulatoorne eriarstiabi • Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad	Alternatiivne teenus puudub.

<p>alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	
<p>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></p>	Ei asenda.
<p>10.4 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>	100% (3-4 patsienti aastas)
<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>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasise jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. 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>	6362 – Elektrokardiograafia (2x esimese 3 nädala jooksul, seejärel kliinilise näidustuse kohaselt)
<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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Alternatiivne teenus puudub.
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Puuduvad andmed
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik</p>	Ei ole kohaldatav

töövõimetuselehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuselehel alternatiivse raviviisi korral?	
---	--

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse ravimitootja poolt eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse ravimitootja poolt eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
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 lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotlejale teadaolevalt ei ole veel kulutõhususe hinnanguid avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid.	
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>	Ravi optimaalseks kasutamiseks on vajalik määratleda tingimused ravi jätkamiseks progressioonijärgselt (vt punkt 12.5).	
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 ole kohaldatav.	

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>	
<p>1) Taotletav teenus taotletakse järgmistele patsientidele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaugelearenenud silmast lähtunud melanoom (C69) • HLA-A*02:01 positiivsed • Esimene raviliin st varasemalt ei ole saanud süsteemravi uvealmelanoomi tõttu • heas üldseisundis ECOG 0-1 <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"> • Puuduvad sümptomid ja tunnused, mis viitaksid kliiniliselt olulisele progresseerumisele. • ECOG staatus ei ole langenud. • Puudub kohene oht elutähtsatele elunditele/kriitilistele anotoomilistele asukohtadele (nt seljaaju kompressioon, maksafunktsiooni langus), mis nõuaks kiiret meditsiinilist sekkumist, või kui ravi jätkamine takistaks selle sekkumise teostamist. 	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide 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 taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease [Internet]. Vol Volume 11. Clinical Ophthalmology. Informa UK Limited. 2017. p. 279-289. Available from: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S89591>
2. Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines [Internet]. Vol 51. European Journal of Cancer. Elsevier BV. 2015. p. 2404-2412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.013>
3. van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types [Internet]. Vol 11. Cancers. MDPI AG. 2019. p. 845-. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11060845>
4. Ocular Melanoma Foundation. Treatment of Metastatic Disease. [Internet]. Available from: <http://www.ocularmelanoma.org/metstreatment>
5. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma [Internet]. Vol 24. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2014. p. 525-534. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000121>
6. Chua V, Lapadula D, Randolph C, et al. Dysregulated GPCR Signaling and Therapeutic Options in Uveal Melanoma [Internet]. Vol 15. Molecular Cancer Research. American Association for Cancer

- Research (AACR). 2017. p. 501-506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-17-0007>
7. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma [Internet]. Vol 27. Modern Pathology. Springer Science and Business Media LLC. 2014. p. 1321-1330. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2014.43>
 8. Pandiani C, Béranger GE, Leclerc J, et al. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities [Internet]. Vol 31. Genes & Development. Cold Spring Harbor Laboratory. 2017. p. 724-743. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.296962.117>
 9. Milam RW, Daniels AB. Uveal Melanoma [Internet]. Vol undefined. Melanoma. Springer International Publishing. 2018. p. 273-312. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-78310-9_16
 10. Damato B. Ocular treatment of choroidal melanoma in relation to the prevention of metastatic death – A personal view [Internet]. Vol 66. Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier BV. 2018. p. 187-199. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.004>
 11. Damato EM, Damato BE. Detection and Time to Treatment of Uveal Melanoma in the United Kingdom: An Evaluation of 2384 Patients [Internet]. Vol 119. Ophthalmology. Elsevier BV. 2012. p. 1582-1589. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.048>
 12. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time [Internet]. Vol 33. Clinics in Dermatology. Elsevier BV. 2015. p. 183-196. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.010>
 13. Rao PK, Barker C, Coit DG, et al. NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 1.2019. Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(2):120-31.
 14. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma [Internet]. Vol 27. Eye. Springer Science and Business Media LLC. 2012. p. 230-242. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2012.255>
 15. Smit KN, van Poppel NM, Vaarwater J, et al. Combined mutation and copy-number variation detection by targeted next-generation sequencing in uveal melanoma [Internet]. Vol 31. Modern Pathology. Springer Science and Business Media LLC. 2018. p. 763-771. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.187>
 16. Mallone S, De Vries E, Guzzo M, et al.. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe [Internet]. Vol 48. European Journal of Cancer. Elsevier BV. 2012. p. 1167-1175. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.004>
 17. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival [Internet]. Vol 118. Ophthalmology. Elsevier BV. 2011. p. 1881-1885. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
 18. Shields CL. Metastasis of Uveal Melanoma Millimeter-by-Millimeter in 8033 Consecutive Eyes [Internet]. Vol 127. Archives of Ophthalmology. American Medical Association (AMA). 2009. p. 989-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.208>
 19. Damato BE, Dukes J, Goodall H, Carvajal RD. Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. Vol 11. Cancers. MDPI AG. 2019. p. 971-. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11070971>
 20. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. Vol 385. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. 2021. p. 1196-1206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2103485>
 21. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasv

[ajad/?tablelist=true](#)

22. Bedikian AY. Metastatic Uveal Melanoma Therapy [Internet]. Vol 46. International Ophthalmology Clinics. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2006. p. 151-166. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.iio.0000195852.08453.de>
23. Tsantoulis P, Delorenzi M, Bièche I, et al. Prospective validation in epithelial tumors of a gene expression predictor of liver metastasis derived from uveal melanoma [Internet]. Vol 9. Scientific Reports. Springer Science and Business Media LLC. 2019. p. undefined-undefined. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-52841-y>
24. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer [Internet]. Vol 31. Eye. Springer Science and Business Media LLC. 2016. p. 241-257. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.275>
25. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of Survival in Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. Vol 23. Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2005. p. 8076-8080. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.02.6534>
26. de Leede EM, Burgmans MC, Kapiteijn E, et al. Rothbarth Joost van de Velde Cornelis J.H. Verhoef Cornelis Vahrmeijer Alexander L. Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres [Internet]. Vol 26. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2016. p. 588-594. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000286>
27. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. 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. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
28. Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study [Internet]. Vol 115. British Journal of Cancer. Springer Science and Business Media LLC. 2016. p. 20-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.119>
29. van Etten B, de Wilt JHW, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases [Internet]. Vol 35. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). Elsevier BV. 2009. p. 539-545. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.07.004>
30. Nshimiyimana R, Guzetta CE, Brown MM, et al. Pilot study of anxiety, depression, and quality of life in patients with the diagnosis of metastatic uveal melanoma. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26 (Supplement 3):S393.
31. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402) [Internet]. Vol 39. Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2021. p. 586-598. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.00550>
32. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol 29. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2019. p. 561-568. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000575>
33. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study [Internet]. Vol 30. Annals of Oncology. Elsevier BV. 2019. p. 1370-1380. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
34. Szalai E, Wells JR, Ward L, Grossniklaus HE. Uveal Melanoma Nuclear BRCA1-Associated Protein-1 Immunoreactivity Is an Indicator of Metastasis [Internet]. Vol 125. Ophthalmology.

- Elsevier BV. 2018. p. 203-209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.018>
35. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent Mutation of BAP1 in Metastasizing Uveal Melanomas [Internet]. Vol 330. Science. American Association for the Advancement of Science (AAAS). 2010. p. 1410-1413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1194472>
 36. Economou MA, All-Ericsson C, Bykov V, et al. Receptors for the Liver Synthesized Growth Factors IGF-1 and HGF/SF in Uveal Melanoma: Intercorrelation and Prognostic Implications [Internet]. Vol 46. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). 2005. p. 4372-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.05-0322>
 37. Damato B, Duke C, Coupland SE, et al. Cytogenetics of Uveal Melanoma [Internet]. Vol 114. Ophthalmology. Elsevier BV. 2007. p. 1925-1931.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.012>
 38. Damato B, Eleuteri A, Taktak AFG, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma [Internet]. Vol 30. Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier BV. 2011. p. 285-295. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.003>
 39. Plasseraud KM, Cook RW, Tsai Tony, et al. Clinical Performance and Management Outcomes with the DecisionDx-UM Gene Expression Profile Test in a Prospective Multicenter Study [Internet]. Vol 2016. Journal of Oncology. Hindawi Limited. 2016. p. 1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5325762>
 40. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects [Internet]. Vol 101. British Journal of Ophthalmology. BMJ. 2016. p. 38-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>
 41. Immunocore Ltd. Clinical Study Report: IMCgp100-202. Data on file.
 42. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Uveal. Version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488>
 43. Immunocore Ltd. IMCgp100-202 study August 2021 data cut-off results. Data on file.
 44. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? [Internet]. Vol 10. Therapeutic Advances in Medical Oncology. SAGE Publications. 2018. p. 175883401875717-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1758834018757175>
 45. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies [Internet]. Vol 122. Cancer. Wiley. 2016. p. 3344-3353. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.30258>
 46. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, et al. 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 (CheckMate 172) [Internet]. Vol 119. European Journal of Cancer. Elsevier BV. 2019. p. 168-178. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.010>
 47. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol 26. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2016. p. 300-303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000242>
 48. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol 119. Cancer. Wiley. 2013. p. 3687-3695. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.28282>
 49. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma [Internet]. Vol 24. Annals of Oncology. Elsevier BV. 2013. p. 2911-2915. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt376>
 50. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-Study of Ipilimumab in Pretreated and Treatment-Naïve Patients with Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. Vol 10. PLOS ONE. Public

Library of Science (PLoS). 2015. p. e0118564-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118564>

51. Schmittl A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol 17. *Annals of Oncology*. Elsevier BV. 2006. p. 1826-1829. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl309>
52. Sacco JJ, Nathan PD, Danson S, et al. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. [Internet]. Vol 31. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2013. p. 9031-9031. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9031
53. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine [Internet]. Vol 23. *Melanoma Research*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2013. p. 196-198. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0b013e3283610586>
54. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of Treatments for Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. Vol 148. *American Journal of Ophthalmology*. Elsevier BV. 2009. p. 119-127. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.01.023>
55. Homsí J, Bedikian AY, Papadopoulos NE, et al. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol 20. *Melanoma Research*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2010. p. 507-510. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0b013e3283403ce9>
56. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo J, et al. Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma [Internet]. Vol 311. *JAMA*. American Medical Association (AMA). 2014. p. 2397-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6096>
57. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT) [Internet]. Vol 36. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2018. p. 1232-1239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.74.1090>
58. Agarwala SS, Eggermont AMM, O'Day S, et al. Metastatic melanoma to the liver: A contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options [Internet]. Vol 120. *Cancer*. Wiley. 2013. p. 781-789. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28480>
59. van Iersel LBJ, Hoekman EJ, Gelderblom H, et al. Isolated Hepatic Perfusion with 200 mg Melphalan for Advanced Noncolorectal Liver Metastases [Internet]. Vol 15. *Annals of Surgical Oncology*. Springer Science and Business Media LLC. 2008. p. undefined-undefined. Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-9881-6>
60. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatic Metastases [Internet]. Vol 18. *Annals of Surgical Oncology*. Springer Science and Business Media LLC. 2010. p. 1081-1087. Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1405-5>
61. Piulats Rodriguez JM, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. 823P A propensity score weighted comparison of tebentafusp or pembrolizumab versus combination ipilimumab and nivolumab in untreated metastatic uveal melanoma. Vol 18, suppl 7. *Annals of Oncology*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.949>
62. Piperno-Neumann S, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Abstract CT002: Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. *Cancer Res* (2021) 81 (13_Supplement): CT002. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT002>
63. Joshua AM, Baurain JF, Piperno-Neumann S, et al. Overall survival benefit from tebentafusp in patients with best response of progressive disease. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9509-9509. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9509

--

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</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>	<i>Hiie Nurm</i>