

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Süsteemne ravi BRAF inhibiitoriga BRAF V600 mutatsioon positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks
<b>Taotluse number</b>	1086

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;  
Kaugelearenenud BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi medikamentoosne ravi.
2. Tõenduspõhisus
  - 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Vemurafenibi efektiivsust võrreldes senise standardraviga (dakarbasiini keemiaravi) on hinnatud III faasi kliinilises uuringus (BRIM-3; NO25026) eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (1, 2). See avatud, mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud III faasi uuring toetas vemurafeniibi kasutamist eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, kellel on BRAF V600E mutatsiooniga mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom. Patsiendid randomiseeriti saama ravi vemurafeniibi (960 mg kaks korda ööpäevas) või dakarbasiiniga (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval iga 3 nädala järel), randomiseeriti kokku 675 patsienti. Uuringu esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS).

Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs 30. detsembri 2010 andmetega näitas esmaste tulemusnäitajate - üldise elulemuse ( $p < 0,0001$ ) ja progressioonivaba elulemuse ( $p < 0,0001$ ) olulist paranemist. Vastavalt andmeohutuse järelevalvekomisjoni soovitusel avaldati need tulemused 2011. aasta jaanuaris ning uuringut muudeti, et lubada dakarbasiini patsientidel üle minna vemurafeniib-ravile. 2014. aasta märtsis publitseeriti BRIM-3 uuringu värskemad tulemused.

Vemurafeniibi kasutamisel oli progressioonivaba elulemus (PFS) 6,9 kuud ja dakarbasiini kasutamisel 1,6 kuud. Vemurafeniibi rühmas oli 62% väiksem risk haiguse progresseerumiseks (HR=0,38; 95% CI 0,32-0,46,  $p < 0,0001$ ). Üldise elulemuse mediaan oli vemurafeniibi kasutamisel 13,6 kuud ning dakarbasiini kasutamisel 9,7 kuud. Vemurafeniibi rühmas oli surma risk 30% väiksem kui dakarbasiini rühmas (surma riskisuhe HR=0,70; 95% CI 0,57-0,87). Objektivne ravivastuse määr vemurafeniibi grupis oli 57% (täielik ravivastus 5,6% ja osaline ravivastus 51,3%) ning dakarbasiini grupis 8,6% (täielik ravivastus 1,2% ja osaline ravivastus 7,4%).

6 kuu üldine elulemusmäär oli 84% vemurafeniibi rühmas ja 66% dakarbasiini rühmas. 12 kuu elulemusmäär vastavalt 56% ja 44% (HR=0,70; 95% CI 0,57-0,87).

Dabrafeniibi efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud avatud uuringus (BREAK 3), mis võrdles dabrafeniibi dakarbasiiniga (DTIC) eelnevalt ravi mittesaanud BRAF V600E mutatsiooniga kaugelearenenud (mitteresetseeritava III staadiumi) või metastaatilise (IV staadiumi) melanoomiga patsientidel (3). Selle uuringu esmane eesmärk oli hinnata dabrafeniibi efektiivsust võrreldes DTIC-ga progressioonivaba elulemuse (PFS) osas vastavalt uurija hinnangule. Patsiendid randomiseeriti saama ravi dabrafeniibiga (150 mg kaks korda ööpäevas) või DTIC-ga (1000 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Kokku randomiseeriti (ajaperioodil 23. detsembrist 2010- 1. Sept 2011) 250 patsienti, kellest 187 said ravi dabrafeniibiga ja 63 dakarbasiiniga. DTIC rühma patsientidel oli lubatud üle minna dabrafeniibile pärast seda, kui sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal oli tekkinud esmane progresseerumine.

2011. aasta 19. detsembri seisuga andmete eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi põhjal saavutati esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemuse) oluline paranemine (HR = 0,30; 95% CI 0,18, 0,51; p < 0,0001). 18. detsembri 2012. a andmetel põhinevast täiendavast post-hoc analüüsist saadud üldise elulemuse andmed näitasid, et 12 kuu üldise elulemuse määr oli DTIC- ja dabrafeniibravi puhul vastavalt 63% ja 70%.

2014. aasta septembris esitleti BREAK 3 uuringu värskemad (extended follow up) tulemused ESMO aastakongressil Madridis.

Jälgimiskestuse mediaan oli dabrafeniibi rühmas 20,0 kuud ning dakarbasiini rühmas 15,6 kuud. Dabrafeniibi kasutamisel oli progressioonivaba elulemus (PFS) 5,1 kuud (HR=0,30; 95% CI 0,18- 0,51 p<0,0001) ja dakarbasiini kasutamisel 2,7 kuud. Objektivne ravivastuse määr dabrafeniibi grupis oli 53% (täielik ravivastus 3% ja osaline ravivastus 50%) ning dakarbasiini grupis 6% (täielik ravivastus 1% ja osaline ravivastus 5%). Dabrafeniibi rühma keskmine elulemus 20,0 kuud ning dakarbasiini grupis 15,6 kuud. Sealjuures oli lubatud cross-over peale haiguse progressiooni. 59% dakarbasiini saanud haigetest said peale haiguse progressiooni dabrafeniibi.

## 2.2. ravijuhiste järgi;

Euroopa enimlevinud onkoloogia ravijuhistes, European Society for Medical Oncology ravijuhistes on BRAF-inhibiitorid välja toodud ühe esmavaliku võimalusena ipilimumabi (pole Eestis finantseeritud) kõrval, sealjuures eriti neile patsientidele BRAF V600 mutatsiooniga kasvajaga, kes vajavad kiiret ravivastust (4).

## 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

- 1) Ravivastuse paranemine (57% versus 8,6% vemurafenibi korral; 53% versus 6 % dabrafeniibi korral);
- 2) Progressioonivaba elulemuse paranemine (6,9 kuud versus 1,6 kuud vemurafenibi korral; 5,1 versus 2,7 kuud dabrafeniibi korral);
- 3) Tõenäoliselt ka üldise elulemuse paranemine, arvestades et III faasi uuringutes toimus cross-over dakarbasiini standardravilt BRAF-inhibiitorravile (13,6 versus 9,7 kuud vemurafenibi korral; 20,0 versus 15,6 kuud dabrafeniibi korral).

## 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed:

Vemurafeniibi kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 30%) on liigesvalu, väsimus, lööve, valgustundlikkusreaktsioon, iiveldus, juuste väljalangemine ja sügelus. Väga sageli on teatatud naha lamerakk-kartsinoomi tekkest, mis enamasti eemaldati kirurgilisel teel.

Dabrafeniibi kasutamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ( $\geq 15\%$ ) olid hüperkeratoos, peavalu, palavik, liigesvalu, väsimus, iiveldus, papilloom, alopeetsia, lööve ja oksendamine.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus: vajalik on BRAF V600 mutatsioonide testimine kasvajakoele.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid:

Keemiaravi dakarbasiiniga.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel:

Euroopa enimlevinud onkoloogia ravijuhistes, European Society for Medical Oncology ravijuhistes on BRAF-inhibiitorid välja toodud ühe esmavaliku võimalusena ipilimumabi (pole Eestis finantseeritud) kõrval (4).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis:

Kogemus maailmapraktikas: vt kliiniliste uuringute andmed.

Eestis on vemurafenibi kasutatud kliinilise uuringu raames, efekt on olnud sarnane kliiniliste uuringute andmetega – raviefekt varasema keemiaravi järel on olnud väga hea, teatud aja järgselt tekkis aga resistentsus ravile ja haigus arenes edasi. Siiski saavutati nii haiguse kontroll teatud ajaks, elukvaliteedi paranemine ja tõenäoliselt ka üldise elulemuse paranemine.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus: suukaudne tabletravi.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on välja toodud, millega saab olla nõus:

Eesti Vähiregistri 2009. aasta andmetel oli melanoomi esmajuhtudest (203) lokaalselt levinud 68 % (136 juhtu), regionaalse levimusega 14% (27) ja kaugmetastaasidega 11% (21) juhtudest 16 juhul ehk 8% on levikuulatus määratlemata.

Kuna Eesti Vähiregister ei kajasta kasvaja levikut TNM süsteemi järgi, siis tulenevalt sellest ei saa identifitseerida melanoomi staadiume vastavalt AJCC põhimõtetele. Vähiregistri andmete põhjal võib järeldada, et IV st ehk kaugmetastaasidega melanoomi ja kaugelearenenud regionaalse levimusega ehk mitteresetseeritavat IIIc st melanoomi diagnoositakse Eestis aastas keskmiselt 30 juhtu.

Seega võiks Eestis aasta jooksul olla ligikaudu 30 metastastaatilise melanoomiga haiget ja BRAF V600 mutatsioon-positiivseid patsiente eeldatavalt kokku ca 15.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele:

Vajalik on BRAF V600 geenimutatsioonide testimine kasvajakoeist, ravi on näidustatud ainult geenimutatsioonide olemasolul.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
  - 9.1. teenuse osutaja: onkoloogia tegevusluba omav raviasutus.
  - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus: ei ole.
  - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus: ei ole.
  - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: ei ole.
  - 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele: ei ole.
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule:

Teenus lisandub olemasolevasse keemiaravi komplekshinda “Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur (313R) “ kokkulepitava osakaaluga või on võimalik eraldi teenusekoodi teke.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus:

Vajalikud tegevused on ravi ordineerimine ja kõrvaltoimete juhtimine onkoloogi poolt.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	<b>Süsteemne ravi BRAF inhibiitoriga BRAF V600 mutatsioon positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks</b>	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	1) Ravivastuse paranemine (57% versus 8,6% vemurafenibi korral; 53% versus 6 % dabrafeniibi korral); 2) Progressioonivaba elulemuse paranemine (6,9 kuud versus 1,6 kuud vemurafenibi korral; 5,1 versus 2,7 kuud dabrafeniibi korral); 3) Tõenäoliselt ka üldise elulemuse paranemine, arvestades et III faasi uuringutes toimus cross-	

	over dakarbasiini standardravilt BRAF-inhibiitorravile (13,6 versus 9,7 kuud vemurafenibi korral; 20,0 versus 15,6 kuud dabrafeniibi korral).
<b>Senine praktika Eestis</b>	Ainult keemiaravi dakarbasiiniga
<b>Vajadus</b>	Ca 15 patsienti aastas
<b>Muud asjaolud</b>	Vajalik BRAF V600 geenimutatsiooni testimine, mis on aga standardpraktika
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga metastaatilise melanoomi korral

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16.
2. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The lancet oncology. 2014;15(3):323-32.
3. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, Group obotEGW. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(suppl 7):vii86-vii91.