

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>6172436/6172438</i>
E-posti aadress	<i>kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Kadri Putnik Onkoloog SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Tel: 6172436/ [REDACTED] kadri.putnik@regionaalhaigla.ee

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Süsteemne ravi BRAF inhibiitoriga BRAF V600 mutatsioon positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur (313R) antud ravi praegu ei sisalda
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Teenust kasutatakse ainult haigetel, kes vastavad järgmistele kriteeriumitele: <ul style="list-style-type: none"> <li>- histoloogiliselt kinnitatud pahaloomuline melanoom;</li> <li>- detekteeritud BrafV600 geenimutatsioon kasvajakoe</li> <li>- lokaalselt levinud mitteopereeritav (IIIC staadium) või kaugelearenenud (IV staadium) melanoom</li> <li>- täiskasvanud patsiendid</li> </ul>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahanged ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input checked="" type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

#### 3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Melanoom on kasvaja, mis areneb naha või limaskestast melanotsüütidest. Melanoomid lokaliseeruvad enamasti nahapinnal, harvem limaskestadel (silma, seene-, hingamis- ja suguelunditel) (1,2). **Melanoomid moodustavad umbes 5% nahakasvajatest, ent samal ajal põhjustavad melanoomid 90% nahakasvajatest tingitud surmadest.** Melanoomi etioloogia on multifaktoriaalne, olles seotud nii keskkonna kui geneetiliste teguritega, enamasti haigestuvad keskealised inimesed (3). Haigust iseloomustab varajane metastaseerumine lümfisüsteemi ja vereringesüsteemi. Umbes 2/3 metastaasidest on sedastatavad regionaalsetes lümfisõlmedes (2,3). Kasvaja edasisel levimisel on metastaasid leitavad kopsudes ja maksas, samuti ajus, seedetraktis, luudes (4). Melanoom on metastaseerudes väga halva prognoosiga. Keskmine eluiga on 8 kuud +/- 2 kuud, KNS haaratuse korral on oodatava eluea pikkus veel lühem, keskmiselt 6 kuud (2,3,22).

Melanoomi esinemissagedus Euroopas pahaloolumuliste haiguste seas on meestel 6. ja naistel 7. kohal. Igal aastal haigestub Euroopas ligikaudu 26 100 meest ja 33 300 naist ja igal aastal sureb melanoomi tõttu ligikaudu 8300 meest ning 7600 naist. Keskmine vanus haigestumisel on 59 aastat (8).

Maliigse melanoomi esinemine varieerub 3-5 juhust / 100 000 elaniku kohta Vahemeremaades kuni 12-20 juhuni /100 000 elaniku kohta Põhjamaades (4).

**2011. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 236 melanoomi esmasjuhtu.** Haigestumuskordaja oli 17,8 juhtu / 100 000 elaniku kohta (naistel vastavalt 20,3 ja meestel 14,9). **Enam kui 57% esmasjuhtudest diagnoositakse noorematel kui 65 eluaastat. Haigestunutest 20% moodustavad noored täiskasvanud (20-45a) (5).**

*Tabel 1: 2011 aastal diagnoositud esmasjuhtude jagunemine vanuse rühmiti (allikas: Eesti Vähiregister)*

0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 ja >
0	0	4	10	9	6	20	14	18	25	26	19	35	25	1 2	13

Viimase 10 aasta jooksul võime kindlalt väita, et melanoomi haigestumus tõuseb (Tabel 2). Kuid tuginedes Tervisearengu Instituudi Surma põhjuste registri andmetele võime väita, et haigestumus tõuseb diagnoosides haigust varajases staadiumis, sest surmade arv aastate lõikes ei ole oluliselt muutunud.

*Tabel 2: Melanoomi esmashaigestumus ning surma põhjusena 10 aasta võrdluses (allikas: Eesti Vähiregister, Surma põhjuste register)*

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Esmasjuhtude arv	148	130	174	150	163	203	176	236	NA	NA
Surmade arv	51	47	58	50	57	65	60	60	49	52

*(2012 ja 2013 esmasjuhud ei ole Vähiregistril analüüsitud)*

**Melanoomi ravi ja prognoos sõltub haiguse staadiumist diagnoosimise hetkel.** AJCC (American Joint Committee on Cancer) poolt kasutusele võetud TNM klassifikatsioonisüsteem võimaldab standardiseerida melanoomi diagnoosimist, ravi ning hinnata haiguse prognoosi (NCCN guidelines: Melanoma v1,2015) (6).

*Tabel 3: Melanoomi relatiivne 5-aasta ja 10-aasta elulemus haiguse staadiumite kaupa (allikas: American Cancer Society)*

	5-aasta elulemuse määr	10-aasta elulemuse määr
IA	97%	95%
IB	92%	86%
IIA	81%	67%
IIB	70%	57%
IIC	53%	40%
IIIA	78%	68%
IIIB	59%	43%
IIIC	40%	24%
IV	15-20%	10-15%

Kui lokaalne haigus diagnoositakse varajases staadiumis ning operatiivne ravi on võimalik, on prognoos hea – 10 aasta pärast on elus üle 90% patsientidest (Tabel 3).

Mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse korral on melanoomiga haigetel kasutusel süsteemne palliatiivne kemoterapia, 1-aasta elulemus on vaid 25,5% ja 5- ja 10-aasta elulemus juba väiksem kui 15% (3).

**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 e 8% on levikuulatus määratlemata. (5).**

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.**

Viimase 30 aasta jooksul on kasutatud metastaatilise melanoomi palliatiivses ravis erinevaid tsütostaatikume ja nende kombinatsioone. Publitseeritud kirjanduse andmetel, ei ole ühegi Eestis rahastatud ravimi ega ravimite kombinatsiooniga saavutatud statisiliselt olulist progressioonivaba (*PFS, progression free survival*) või üldise eluea (*OS, overall survival*) pikenemist. Kliiniliste kogemuste põhjal võime väita, et palliatiivset keemiaravi on võimalik teostada ca 70% patsientidele. Ligikaudu kolmandik patsiente ei ole sobilikud raviks oma üldseisundi, haiguse levikuulatus (näiteks KNS haaratus koos neuroloogilise defitsiidiga) või raviga kaasneva toksilisuse tõttu, ega saa tegelikult mitte ühtegi aktiivset ravi. Kuni aastani 2010 oli kaugelearenenud pahaloomulise melanoomi süsteemse ravi rahvusvaheliseks tunnustatud “kuldseks standardiks” dakarbasiin monoterapia. Nimetatud monoterapiaga on kirjanduse andmetel ravivastuse saavutanute osakaal 5,5% (10). Dakarbasiini kliinilised uuringud on näidanud, et ravile reageerivad vaid 11-25% patsientidest ning vähesed saavutavad osalise või täieliku ravivastuse. Keskmine ravi kestus on 3-6 kuud. Elulemuse mediaan on vahemikus 4,5-6 kuud (26;27;28).

**Puuduvad publitseeritud rahvusvahelised kliinilised uuringud, mis kinnitaksid dakarbasiini**

**paremust üldise elulemuse piknemisele võrreldes parima toetava raviga (29).**

Üha enam leiab onkoloogias tähelepanu haiguse geneetiline taust. Melanoomil on leitud geenimutatsioone (BRAF, N-RAS, c-KIT), mis omavad rolli haiguse progressioonis. Neist enimuuritud BRAF-mutatsiooni olemasolu on halvema prognoosi näitajaks eelkõige metastaseerunud kasvaja korral. Mutatsioon BRAF geenis, reguleerib seriin-teoriin BRAF kinaasi (7). **BRAF V600 mutatsiooni esineb ligikaudu 50% melanoomiga haigetest (7;8).** Onkogeense BRAF mutatsiooni olemasolu tingib RAF-MEK-ERK signalisatsioonitee püsiva aktivatsiooni, mis omakorda tüüpiliste kasvufaktorite puudumise korral stimuleerib kasvajakude agressiivsemat kasvu, proliferatsiooni ja elulemust (9).

BRAF-inhibiitorid on suukaudselt manustatavad BRAF-kinaasi inhibiitorid, pärssides mainitud signalisatsioonitee püsivat aktivatsiooni, pidurdades seeläbi melanoomi progresseerumist.

Arvestades BRAF mutatsiooni esinemist, on võimalik ligi pooltel kaugelearenenud melanoomiga haigetel rakendada kasvaja bioloogiast lähtuvat ravi, mis statistiliselt oluliselt pikendab patsientide progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust võrreldes senise standardraviga (dakarbaasiiniga).

**Seega võiks Eestis aasta jooksul olla ligikaudu 30 metastastaatilise melanoomiga haiget ja BRAF V600 mutatsioon-positiivseid patsiente eeldatavalt kokku ca 15.** Ravile reageerimist (osalise ja täieliku ravivastuse saavutamist) ja sellest tulenevat teenuse mahu prognoosi saab hinnata Braf inhibiitoritega läbiviidud kliiniliste uuringute andmeid ekstrapoleerides. II ja III faasi uuringutes saavutasid positiivse ravivastuse vastavalt 50-60% (eelnevalt ravi saanud ja eelneva ravita) haigetest (11, 15, 32).

### **3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;**

Taotletav näidustus: **Braf inhibiitor monoteeraapiana BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks.**

Uuringuid otsiti PubMed-st (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Otsingu märksõnad olid „melanoma“ „BRAF“, „vemurafenib“, „dabrafenib“. Otsingukriteeriumiks olid täistekstidena kättesaadavad artiklid ja kongresside abstraktid alates 2010 kuni 2014.

Otsingul leiti kaks III faasi mitmekeskuselise juhulikustatud kliinilist uuringut Braf inhibiitoriga (vemurafeniib, dabrafeniib) võrdluses praegu kasutusel oleva keemiaraviga (dakarbaasiin monoteeraapia). Taotluses on kasutatud nimetatud uuringute tulemusi ja analüüsi.

Jrk nr.	Uuringu autori (te) nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritav a teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
BRIM-3 (11)	McArthur A Grant et al	B	N=675 >18 a BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivne metastaatiline melanoom (mitteresetseeritava IIIc või IVst) ECOG 0-1	Vemurafeniib monoteeraapia	OS PFS	ORR, ravivastuse kestus, ohutus	Dakarbaasiin (DTIC) 1000mg/m <sup>2</sup> i.v 3 nädalase intervalliga	Vemurafeniibi grupis 12,5 kuud, DTIC grupis 9,5 kuud

BREAK-3 (30,31)	Axel Hauschild et al	B	N=250 >18 a BRAF V600 mutatsiooniga suhtes positiivne metastaatiline melanoom (mitteresetseerita v IIIc või IVst) ECOG 0-1	Dabrafeniib monoterapia	PFS	OS, ORR, Ravivastuse kestvus, Elulemus peale cross-overit	Dakarbaasiin (DTIC) 1000mg/m2 i.v. 3-nädalase intervalliga	Dabrafeniibi grupis 20.0 kuud; DTIC grupis 15,6 kuud
-----------------	----------------------	---	---	-------------------------	-----	---	--	--

PFS – progressioonivaba elulemus; OS – üldine elulemus; ORR – objektiivne ravivastuse määr;

### 1. Tulemused III faasi uuringust (BRIM-3) (10;11)

Avatud, mitmekeskuselises (104 keskust 12 riigist), rahvusvahelises, randomiseeritud võrdlusgrupiga III faasi uuringus hinnati vemurafeniibi kasutamist eelneva ravita patsientidel, kellel esines BRAF V600E mutatsiooniga mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom.

Patsiendid randomiseeriti saama ravi vemurafeniibiga (960 mg kaks korda ööpäevas) või dakarbaasiiniga (1000 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Kokku randomiseeriti (ajaperioodil jaan-dets 2010) 675 patsienti, kellest 337 said ravi vemurafeniibiga ja 338 dakarbaasiiniga. Pisut üle poole patsientidest olid mehed (56%) ja enamus valge rassi esindajad (99%), keskmine vanus oli 54 aastat (24% olid 65-aastased ja vanemad), kõikidel patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 või 1 ning 65%-l patsientidest oli haiguse staadium M1c.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine ja progressioonivaba elulemus. Teiseste tulemusnäitajatena jälgiti ravivastuse määra, kestust ja ohutusprofiili. Vaheanalüüs määrati 98 ja lõplik analüüs 196 patsiendi surma järel. Ravivastuse hindamise aluseks oli RECISTi versioon 1.1.

2014. aasta märtsis publitseeriti BRIM-3 (11) uuringu värskemad (*extended follow up*) tulemused.

Jälgimiskestuse mediaan oli vemurafeniibi rühmas 12,5 kuud ning dakarbaasiini rühmas 9,5 kuud. Vemurafeniibi kasutamisel oli progressioonivaba elulemus (PFS) 6,9 kuud ja dakarbaasiini 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 dakarbaasiini kasutamisel 9,7 kuud. Vemurafeniibi rühmas oli surma risk 30% väiksem kui dakarbaasiini rühmas (surma riskisuhe HR=0,70; 95% CI 0,57-0,87). Objektiivne ravivastuse määr vemurafeniibi grupis oli 57% (täielik ravivastus 5,6% ja osaline ravivastus 51,3%) ning dakarbaasiini grupis 8,6% (täielik ravivastus 1,2% ja osaline ravivastus 7,4%).

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

Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs 30. detsembri 2010 andmetega näitas esmaste tulemusnäitajate - üldise elulemuse (p<0,0001) ja progressioonivaba elulemuse (p<0,0001)(stratifitseerimata logaritmilise astaktest) - olulist paranemist. Vastavalt andmeohutusejärelevalvekomisjoni (Data Safety Monitoring Board) soovitusel avaldati need tulemused 2011. aasta jaanuaris ning uuringut muudeti, et lubada dakarbaasiini patsientidel üle minna vemurafeniib-ravile. Post-hoc elulemuse analüüsid tehti pärast seda, nagu on kirjeldatud allpool olevas tabelis (13).

*Tabel 1: Surmade arv ja riskisuhe vahetähtaegade kaupa. (n=338 dakarbaasiin, n=337 vemurafeniib)*

Vahetähtajad	Ravi	Surmade arv (%)	Riski suhtarv [HR] (95% CI)	Ravi vahetanud patsientide arv (%)
30. detsember 2010	dakarbasiin	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (pole asjakohane)
	vemurafeniib	43 (13)		
31. märts 2011	dakarbasiin	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) <sup>(g)</sup>	50 (15%)
	vemurafeniib	78 (23)		
3. oktoober 2011	dakarbasiin	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) <sup>(g)</sup>	81 (24%)
	vemurafeniib	159 (47)		
1. veebruar 2012	dakarbasiin	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) <sup>(g)</sup>	83 (25%)
	vemurafeniib	199 (59)		
20. detsember 2012	dakarbasiin	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) <sup>(g)</sup>	84 (25%)
	vemurafeniib	242 (72)		

<sup>(g)</sup> Tsenseeritud tulemused ravi vahetamise ajal

Tsenseerimata tulemused ravi vahetamise ajal: 31. märts 2011 : HR (95% CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3. oktoober 2011: HR (95% CI) = 0,67 (0,54, 0,84) ; 1. veebruar 2012: HR (95% CI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20. detsember 2012: HR (95% CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Vemurafeniibi efektiivust ja ohutust on hinnatud kokku 3 uuringus. BRIM-1 (14) ja BRIM-2 (15) olid avatud ilma võrdlusrühmata uuringud, kus vemurafeniibi manustati varem ravi saanud patsientidele. Vemurafeniibi näidustuse aluseks ning olulisim efektiivsust kinnitav uuring on ülalpool kirjeldatud III faasi uuring (BRIM-3 (10;11), kus näidati üldise elulemuse paranemist võrreldes dakarbasiiniga varem ravi mittesaanud BRAF V600mutatsiooni suhtes positiivsetel patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom.

BRIM2 (15) ja BRIM3 (10) uuringutulemusi hindas Euroopa Ravimiameti juures tegutsev Inimravimite Komitee (CHMP), mis pidas neid nõuetele vastavaks ning piisavaks, et tõendada vemurafeniibi paremust dakarbasiini ees esimese valiku ravimina (8).

## 2. Tulemused III faasi uuringust BREAK 3

Avatud, mitmekeskuselises (70 keskust 12 riigist), rahvusvahelises, randomiseeritud võrdlusgrupiga III faasi uuringus hinnati dabrafeniib kasutamist eelneva ravita patsientidel, kellel esines BRAF V600E mutatsiooniga mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom.

Patsiendid randomiseeriti saama ravi dabrafeniibiga (150 mg kaks korda ööpäevas) või dakarbasiiniga (1000 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Kokku randomiseeriti (ajaperioodil 23. det 2010-1. Sept 2011) 250 patsienti, kellest 187 said ravi dabrafeniibiga ja 63 dakarbasiiniga. Mõlemas uuringurühmas oli mehi (60%) rohkem ning kõik patsiendid olid valge rassi esindajad (100%), keskmine vanus oli 53 aastat, kõikidel patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 või 1 ning 66%-l patsientidest oli haiguse staadium M1c (mis on antud haiguse kõige halvema prognoosiga levik).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS). Teisest tulemusnäitajast jälgiti üldist elulemust (OS) objektiivset ravivastuse määra (ORR) ja kestust ning ohutusprofiili. Lisaks vaadeldi eraldi elulemust peale cross-overit dakarbasiinilt dabrafeniibile. Ravivastuse hindamise aluseks oli RECISTi versioon 1.1.

2014. aasta septembris esitleti BREAK 3(30) uuringu värskemad (extended follow up) tulemused ESMO aastakongressil Madridis (31).

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. Objektiivne ravivastuse määr dabrafeniibi

grupis oli 53% (täielik ravivastus 3% ja osaline ravivastus 50%) ning dakarbasiini grupis 6% (täielik ravivastus 1% ja osaline ravivastus 5%).

2014 aasta sügisel ESMO kongressil presenteeritud viimased 2 aastase jälgimisperioodi analüüsil on dabrafafenii keskmine elulemus 20.0 kuud ning dakarbasiin grupis 15.6 kuud. Kusjuures nimetatud võrdlusgrupis oli lubatud *cross-over* peale haiguse progressiooni. 59% dakarbasiini saanud haigetest said peale haiguse progressiooni dabrafeniibi.

Oluline on märkida, et vaatamata sellele, et tänu *cross overile* ei olnud enam jälgitav statistiline erinevus üldise elulemuse osas, on 2 aasta elulemus dabrafeniibi saanud haigetel 45%.

**Ülalmainitud III faasi kliiniliste uuringute avaldamise järgselt on registreeritud Braf inhibiitorite ravi näidustus metastaatilise melanoomi ravis BrafV600 positiivsetel haigetel nii Euroopa (EMA) kui Ameerika Ühendriikide (FDA) ravimiametite poolt.**

### **3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;**

- 1. ESMO (European Society Medical Oncology)** 2012 aastal publitseeritud ravijuhistes (4) on kirjeldatud BRAF positiivse metastaatilise melanoomi ravi üldpõhimõtted: raviotsuse eelduseks on vaja kasvajakoe mutatsiooni määramine; BRAF-mutatsiooniga patsiendid peaksid ravi saama BRAF inhibiitoritega kas esmavaliku ravina (tõendatuse aste II B) või teise valikuna juhtudel, kus haiguskoormus on väiksem ning esimesena on alustatud ravi CTLA4 antikeha (ipilimumabiga). Ravijuhistes on võimaliku ravialternatiivina märgitud ka Eestis praegu kasutusel olev tsütotoksiline ravi dakarbasiiniga, mille tõendatuse aste (IIC) on taotletud teenusest madalam.
- 2. Euroopa konsensuslik interdistsiplinaarne ravijuhis (European Consensus based Interdisciplinary Guideline)** mis on koostatud Euroopa Dermatoloogia Foorumi poolt. 2012 aastal kaasajastatud ning kuni 2015 aastani kehtiv ravijuhise kohaselt on esmavalikuna BRAF mutatsiooniga patsientide raviks Braf inhibiitorid. Eestis praegu kasutusel olevat tsütostaatilist ravi (dakarbasiin) soovitatakse patsientidele esimese valikuna vaid Braf mutatsioon negatiivsetele patsientidele (33).
- 3. Saksamaa dermatoloogide ja onkoloogide ühise tööühenda (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie)** poolt väljatöötatud melanoomi ravijuhistes ja 2013 aastal erialaselti ajakirjas publitseeritud versioonis on võrreldes sellele eelnenud 2008 aasta versiooniga täielikult muutunud metastaatilise melanoomi süsteemravi käsitlus: 2008 aasta publitseeritud versioonis on palliatiivse süsteemravi soovitusena välja toodud tsütostaatilise ravi erinevad kombinatsioonid koos hoiatusega, et kombinatsioonravi ei pikenda elulemust vaid tõstab ravivastuse osakaalu. 2013 aasta ravijuhises on muudetud kaugelearenenud melanoomi raviotsuste käsitlust vastavalt "BRAF positiivne" või "BRAF negatiivne" haigus. Mutatsiooniga patsientide esmavaliku ravi Braf inhibiitoriga on tõendus põhise kategooria A soovitus. Monokemoterapia on antud patsientidele näidustatud teise või kolmanda valikuna. Ravijuhise muudatust on planeeritud 2015 aastal (22)
- 4. Belgian Association of Dermato-Oncology** ravijuhised (16) soovitavad IV staadiumis BRAF positiivse melanoomi raviks esimeses raviliinis süsteemse ravina BRAF inhibiitorit.
- 5. Vemurafeniib BRAF positiivse metastaatilise melanoomi raviks on lülitatud Soome, Rootsi, Norra, Hollandi ja Tšehhi melanoomi ravijuhistesse (17;18;19;20;21).**
- 6. Samuti soovitab vemurafeniibi BRAF positiivse metastaatilise melanoomiga patsientide raviks Prantsusmaa metastaatilise melanoomi ravijuhend (23).**
- 7. NICE (National Institute Clinical Excellence, Ühendkuningriik)** on andnud soovitus

vemurafeniibi kasutamiseks eelpool nimetatud näidustusel (24).

- 8. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhistes (ver 1.2015) on vemurafeniib ja dabrafeniib soovitatud monoravina BRAF V600 mutatsioon-positiivse meatstaseerunud melanoomi raviks (kõrgeim tõenduspõhisuse kategooria - 1)(6).**

**3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;**

Ravi Braf inhibiitoriga (vemurafeniib, dabrafeniib) BRAF positiivse metastaatilise melanoomi raviks on kasutusel ja rahastatud enamikes Euroopa Liidu liikmesriikides (va. Eesti, Läti, Leedu Ungari ja Rumeenia). Ravi on osaliselt rahastatud Norras ja Rootsis. Lisaks Euroopa Liidule on ravi kättesaadav näieks Ameerika Ühendriikides ja Šveitsis.

**3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,**

Vastavalt eelpool kirjeldatud ravijuhistele on BRAF positiivse metastaatilise melanoomi tõenduspõhine ravivalik BRAF inhibiitor(id), mis käesoleval hetkel pole Eesti Vabariigis kättesaadavad. EMA poolt on taotletaval näidustusel Euroopa Liidus registreeritud kaks Braf inhibiitorit: vemurafeniib (ravimitootja esindus Roche Eesti OÜ) ja dabrafeniib (ravimitootja GlaxoSmithKline Eesti OÜ).

Käesoleva taotluse esitajale (Eesti Onkoloogide Selts) teadaolevalt on ravimitootja GlaxoSmithKline Eesti OÜ esitatud taotlus dabrafeniibi lisamiseks soodusravimite nimekirja hetkel menetluses Sotsiaalministeeriumi soodusravimite komisjonis.

**Geenimutatsioonist (BRAF V600) lähtuvale personaliseeritud ravile samaväärne alternatiivne ravim/raviviis Eestis puudub.**

Käesoleval hetkel on Eestis kaugeleraenenud melanoomi ravi rahastatud tervishoiuteenuse kood 313R (*Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuuri*) raames. Teenus sisaldab vaid dakarbasiini sisaldavaid raviskeeme (RT I, 29.12.2013, 57). Dakarbasiinil ei ole Eestis müügiluba, mistõttu tuuakse seda riiki erilubadega.

Tuginedes eelpool loetletud rahvusvahelistele ravijuhistele on meelevaldne käsitleda praegu kättesaadavat dakarbasiin monoterapiat tõenduspõhise ravialternatiivina, sest kaasajastatud ravijuhised käsitlevad viimast kui teise (või kolmanda) ravialternatiivina peale haiguse progresseerumist Braf inhibiitoritega.

**3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;**

Taotletav teenus võib asendada osaliselt tervishoiuteenuse kood 313R (*Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur*) dakarbasiini mahu arvelt.

**3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;**

Teenuse osutamine kuulub onkoloogi kompetentsi, haigete käsitus toimub läbi multidistsiplinaarse konsiiliumi.

**4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed**

**4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud**



**alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):**

Vemurafeniib on esimene ravim viimase 30 aasta jooksul, mis näitas BRAF V600 mutatsiooniga patsientidel mitteopereeritava või metastaatilise haiguse korral nii progressioonivaba kui üldise elulemuse olulist pikenedamist võrreldes standardraviga (10;11). BRIM-3 uuringu esimese kindlaksmääratud vaheanalüüsi tulemuste hindamisel (detsember 2010) oli vemurafeniibiga ravitud patsientidel 63% väiksem suremuse risk võrreldes senise standardraviga (dakarbasiin monoteeraapia). Sama trend jätkus 9 kuud hiljem tehtud vaheanalüüsil (oktoober 2011), mil vemurafeniibiga ravitud patsientidel oli 38% väiksem suremuse risk. Üldise elulemuse viimased andmed pärinevad 20. detsembri 2012 vaheanalüüsist. Selleks hetkeks oli 25% patsientidest dakarbasiinilt üle läinud vemurafeniibile (vt tabel 1 taotluse punktis 3.2).

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saadav tulemus</b>	<b>Taotletav teenus (Braf inhibiitor monoteeraapia)</b>	<b>Olemasolev teenus (dakarbasiin monoteeraapia)</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Üldine elulemus (OS)	13,6 kuud (HR=0,70; 95% CI 0,57-0,87) <b>OS pikenedamine +3,9 kuud</b>	9,7 kuud
	Progressioonivaba elulemus (PFS)	6,9 kuud (HR=0,38; 95% CI 0,32-0,46, p<0,0001) <b>PFS pikenedamine +5,3 kuud</b>	1,6 kuud
	Objektiivne ravivastuse (RR) määr	57% <ul style="list-style-type: none"> <li>• täielik ravivastus 5,5%</li> <li>• osaline ravivastus 51,3%</li> </ul>	8,8% <ul style="list-style-type: none"> <li>• täielik ravivastus 1,2%</li> <li>• osaline ravivastus 7,4%</li> </ul>
2	Progressioonivaba elulemus (PFS)	5,1 kuud (HR=0,30; 95% CI 0,18-0,51 p<0,0001)	2,7 kuud
	Üldine elulemus (OS)	20,0 kuud (HR=0,77; 95% CI 0,52-1,13) <b>OS pikenedamine +4,4 kuud</b>	15,6 kuud <sup>1</sup>
	Objektiivne ravivastuse määr	53% <ul style="list-style-type: none"> <li>• täielik ravivastus 3%</li> <li>• osaline ravivastus 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6%</li> <li>• täielik ravivastus 1%</li> <li>• osaline ravivastus 5%</li> </ul>

<sup>1</sup> 59% dakarbasiini grupi patsientidest said peale haiguse progresseerumist ravi dakarbasiiniga

4.2. **teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:**

Braf inhibiitorite kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (>30%) on liigesvalu, väsimus, lööve, valgustundlikkusereaktsioon, iiveldus, juuste väljalangemine ja sügelus. Väga sageli (enam kui 10%-l patsientidest) on esinenud söögiisu vähenemist, peavalu, köha, seedetrakti häireid ning naha lamerakk-kartsinoomi. Naha lamerakk-kartsinoom oli tüüpiliselt eemaldatav lihtsa kirurgilise lõikuse teel ning patsiendid jätkasid üldjuhul ravi ilma annust muutmata (10;11).

Tabelis on esitatud BRIM-3 (11) uuringus kirjeldatud kõrvaltoimed:

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus n=287</b>	<b>Alternatiiv 1: Dakarbasiin n=337</b>
1.	Liigesvalu		
	1.-2.aste	50%	3%
	3.aste	6%	1%
	Lööve		
	1.-2.aste	32%	6%
	3.aste	9%	
	Väsimus		
	1.-2.aste	43%	33%
	3.aste	3%	2%
	Fotosensitiivsus		
	1.-2. aste	37%	5%
	3.aste	4%	
	Kõrgenenud maksafunktsiooninäitajad	25%	6%
	1.-2.aste	10%	2%
	3.aste	1%	
	4.aste		
	Lamerakuline nahavähk	19%	<1%
	3.aste	10%	<1%
	Keratoakantoom		
	3.aste	28%	<1%
	Nahapailloom	<1%	
	1.-2.aste		
	3.aste	36%	43%
	Iiveldus	2%	2%
	1.-2.aste		
	3.aste	<1%	3%
	Neutropeenia		6%
	1.-2.aste	<1%	3%
	3.aste		
	4.aste		
	Uus primaarne melanoom	2%	
	3.aste		

Lisaks BRIM-3 uuringule (11) on vemurafeniibi kõrvaltoimeid kirjeldatud avatud mitmekeskuselises uuringus, mille esmane tulemusnäitaja oli ohutus (12). Uuringusse oli kaasatud 3226 varem ravitud või ravimata BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomiga patsienti, kes esindasid enam tavapärasest kliinilises praktikas esinevat patsientide populatsiooni.

Urijate hinnangul ei erinenud kõrvaltoimed oluliselt varasemalt III faasis kirjeldatutest. Kõrvaltoimetest (kõik raskusastmed) esines enim liigesvalu (49%), väsimust (34%), valgustundlikkuse reaktsioone (31%), juuste väljalangemist (26%) ja iiveldust (19%). 3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid esines 46% (n=1480) patsientidest, sealhulgas lamerakulist nahavähki 12% (n=389). Kõrgema raskusastmega kõrvaltoimeid esines enam patsientidel, kes olid 75 ja rohkem aastat vanad.

**Euroopa Raviameti hinnangul on vemurafeniibist saadav kasu BRAF V600 mutatsiooniga melanoomipatsientidel suurem kui kõrvaltoimetest tekkida võiv kahju (8).**

#### **Mõju elukvaliteedile:**

III faasi kliinilistes uuringutes kasutusel olnud EORTC QLQ-C30 küsimustiku alusel võime väita, et patsientide elukvaliteet on kliiniliselt tähendusrikkalt ning statistiliselt oluliselt ( $P < 0.05$ ) langenud dakarbasiini kahjuks alates ravi alustamisest ning kestab ravi 6ndal ja 12ndal nädalal. Braf inhibiitorit saanud patsientide elukvaliteet oli parem kõikides kirjeldatud dimensioonides: emotsionaalne ja sotsiaalne funktsioneerimine, iiveldus/oksendamine, söögiisu langus, väsimus, düspnoe ja unetus. Elukvaliteedi paranemine toimus dakarbasiini saanud patsientidel peale üleminekut (cross-over) Braf inhibiitori rühma (32).

#### **4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));**

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib Braf inhibiitori annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada ja/või ravi lõpetada. Kõrvaltoimete käsitlemiseks on täpsed juhised ravimiomaduste kokkuvõttes (13).

#### **4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;**

Enne ravi alustamist peab valideeritud testi abil olema kindlaks tehtud BRAF V600 mutatsiooni esinemine kasvajas.

Mutatsiooni tuvastamist on võimalik teostada sekveneerimise või polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil. Test tehakse üks kord enne ravi alustamist. Eelpool nimetatud testid on loetletud tervishoiuteenuste nimekirjas ning rahastatud Haigekassa poolt (25).

Kompleksne mutatsioonianalüüs PCR-meetodil	66616	85,46
Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega	66618	252,59

#### **4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;**

Ravi kestmise ajal tuleb kõikidele patsientidele soovitada vältida päikese käes viibimist. Ravi ajal on õues viibides soovitatav kanda kaitseriietust ning kasutada laia spektriga ultraviolettkiirgus A (UVA)/ ultraviolettkiirgus B (UVB) päikesekaitsevahendeid ja huulepalsamit (päikesekaitsefaktoriga >30), vältimaks päikesepõletuse ja fotosensitiivsete nahareaktsioonide teket.

**4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;**

Ravi ei sobi patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama, sest ravimit ei tohi purustada.

**5. Vajadus**

**5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:**

Tulenevalt geenimutatsiooni olemasolust (kas mutatsioon on või ei ole; puudub “hall tsoon”) on ravimit vajavate patsientide hulk hästi defineeritav ja piiratud. Patsientide oodatav arv aastas on 15 (vt punkt 3.1). Võttes arvesse keskmist ravi kestvust 5-6 kuud, mis on tuletatud kliiniliste uuringute andmetel, ei ole oodata patsientide kumuleerimist järgnevatel aastatel. Ravi taasalusamine peale haiguse progressiooni Braf inhibiitoritega ei ole praegustel andmetel näidustatud.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Braf inhibiitor monoterapia</i>	15	15	15	15

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

**5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:**

Patsiendid lülituvad ravile aasta jooksul hajutatult ehk mõned patsiendid saavad jooksvas aastas ravi ainult 1 kuu ja teised kogu ravikuuri kuni progressioonini (kirjanduse andmetel keskmiselt 5-6 kuud). Arvutuslikult on keskmine ravil viibimise aeg 4,3 kuud jooksvas aastas. Arvestades aasta lõikes patsientide jaotumist (uute lülitumine ravile, osade patsientide ravi lõppemine) on teenusemahu prognoos vemurafeniibiga [redacted] eurot aasta kohta.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Vemurafeniib</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6. Taotletava teenuse kirjeldus**

**6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);**

Tegemist on ambulatoorse ravireenusega, mida osutatakse kas keemiaravi ambulatoorses või päevaravi osakonnas.

**6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;**

Enne ravi alustamist ja/või ravimomaduste kokkuvõttes määratud perioodidel tuleb

patsientidel teostada järgmised meditsiinilised uuringud: EKG, elektrolüütide (sh magneesium) kontroll, rutiinne naha läbivaatus ja rutiinne silmade kontroll. Raviefekti hindamiseks teostatakse rutiinsed radioloogilised uuringud, mille valik ning teostamise sagedus ei erine praegusest ravipraktikast.

**6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;**

Tegemist on suukaudse raviga – patsient võtab iseseisvalt ravimit kaks korda päevas klaasi veega.

**7. Nõuded teenuse osutajale**

**7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);**

Teenust osutab ravisutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks

**7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;**

Täiendavad kulutused infrastruktuurile olemasolevas vähikeskuses puuduvad

**7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;**

Täiendava väljaõppe vajadus puudub

**7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;**

Teenuse maht ja teenuse osutamise kvaliteet ei ole omavahelises seoses

**7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.**

Teenust osutavates ravisutustes on olemas valmisolek erinevate manustamisviisidega pahaloomuliste kasvajate raviks mõeldud ravimite manustamiseks ning uue ravimi lisandumine ei mõjuta kuidagi seda valmisolekut

**8. Kulutõhusus**

**8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;**

Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palub Eesti Onkoloogide Selts kontakteeruda ravimitootjatega. Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/või riskijagamise skeeme.

Vastavasisulisest valmisolekust on meile teada andnud Roche Eesti OÜ Kadri Mägi ([kadri.maegi@roche.com](mailto:kadri.maegi@roche.com)) esinduses.

Teenus koosneb Braf inhibiitori monoravist.

Soovitav raviannus jaotatakse kaheks võrdseks annuseks ööpäevas. Ravi jätkub kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (13). Ravi kõrvaltoimete tekkimisel on lubatud ravi lühiajaline katkestamine või raviannuse langetamine kuni 50%ni tavaannusest.

Zelboraf (vemurafeniib) 240 mg õhukese polümeerkattega tabletid. Pakendis 56 tabletti. Zelboraf (vemurafeniib) ühe pakendi hind [redacted] eurot (sisaldab käibemaksu).

**8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;**

Dakarbasiin on tsütostaatik, mis on klassifitseeritud kõrge emetogeense potentsiaaliga ravimite rühma, seega on oodata, et ravi korral Braf inhibiitoritega väheneb antiemeetikumide vajadus võrreldes dakarbasiiniga. Lisaks antiemeetilisele ravile on

tõenäoline, et väheneb vajadus hematoloogiliste kõrvaltoimete (müelosupressioon) profülaktikaks (kolonisatsiooni kasvufaktorid) ja raviks (antibakteriaalne ravi).  
Braf inhibiitori ravi korral peab patsient kasutama päikesekaitse ja niisutava toimega baaskreeme, mis ei ole Haigekassa poolt rahastatud.

**8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;**

Teenus ei pikenda või suurenda ajutuse töövõimetuse kulude muutust

**8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega**

Puuduvad lisakulutused

**9. Omaosalus**

**9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Patsiendid ei ole võimelised ise tasuma

**10. Esitamise kuupäev**

30.12.2014

**11. Esitaja nimi ja allkiri**

Kadri Putnik

**12. Kasutatud kirjandus**

1. Markovic SN et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* Mar 2007;82(3):364-380.
2. Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* Jan 2010;46(2):270-283.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. <http://www.cancer.org>. Accessed March 29, 2012
4. Dummer R et al Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012  
[http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii86.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii86.full.pdf+html)
5. Eesti Vähiregister: <http://www.tai.ee/tegevused/registrid/vahiregister>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma v1.2015  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)
7. Davies H, et al. Mutations of the B-RAF gene in human cancer. *Nature*; 417:949-954, 2002
8. Zelboraf EMA CHMP Assessment Report:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002409/WC500124400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf)
9. Garnett MJ et al. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 6:313-319, 2004
10. Chapman PB, Hauschild A et al; BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 30; 364(26):2507-16.
11. McArthur AM, Chapman PB et al; Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600e and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase3, randomized open-label study. *Lancet* 2014 March Vol15:323-332

12. Larkin J, Del Vecchio M et al; Vemurafenib in patients with Braf V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicenter, safety study. Lancet 2014 April Vol15:436-444
13. European Medicines Agency, 2014. Zelboraf (vemurafenib). Ravimiomaduste kokkuvõte. [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf)
14. Flaherty KT, Puzanov I et al; Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med.2010 Aug 26;363(9):809-19
15. Sosman JA, Kim KB et al; Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med.2012 Feb23;366(8):707-14
16. <http://www.huidkanker-bado.be/docs/Management%20stageIV%20melanoma.pdf>
17. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50038>
18. [http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP\\_Malignt\\_melanom\\_rev.2014-11-11%5B1%C3%A5ng%5D.pdf](http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Malignt_melanom_rev.2014-11-11%5B1%C3%A5ng%5D.pdf)
19. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-melanomer>
20. <http://www.oncoline.nl/melanoom>
21. <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/12.pdf>
22. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf)
23. <http://www.oncopaca.org/upload/Referentiels/Dermato/reco-melanome-metastatique-rapport-integral-2013.pdf>
24. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/guidance-vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-pdf>
25. Riigiteataja RT I, 29.12.2013 <https://www.riigiteataja.ee/akt/129122013057>
26. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al: Dacarbazine- based chemotherapy for metastatic melanoma:Thirty year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 19:21-34, 2000
27. Luce JK, Thurman WG, Isaacs BL, et al: Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide. Cancer Chemother Rep 54:119-124, 1970
28. Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, et al: DTIC and combination therapy for melanoma. Cancer 47:2556-2562, 1981
29. Falkson G, Van der Merwe AM, Falkson HC: Clinical experience with 5-(3,3-bis(2-chloroethyl)-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide (NSC 82196) in the treatment of metastatic malignant melanoma. Cancer Chemother Rep 56:671-677, 1972
30. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial." Lancet 2012; 380: 358-65.
31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. ABSTRACT 1092: "An Update on Overall Survival (OS) and Follow-On Therapies in BREAK-3, a Phase III, Randomized Trial: Dabrafenib (D) vs. Dacarbazine (DTIC) in Patient (pts) with BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic

Melanoma (MM).” European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2014

32. Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, Haney P, Kämpgen E, Karaszewska B, Mauch C, Miller WH Jr, Millward M, Mirakhur B, Rutkowski P, Chiarion-Sileni V, Swann S, Hauschild A. Ann Oncol. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. 2014 Jul;25(7):1428-36
33. Update of the Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma Developed by the Guideline Subcommittee “Melanoma” of the European Dermatology Forum - [http://www.euoderm.org/images/stories/guidelines/Guideline\\_malignant\\_melanoma-Update2012.pdf](http://www.euoderm.org/images/stories/guidelines/Guideline_malignant_melanoma-Update2012.pdf)