

Notkunarleiðbeiningar fyrir trametinib (Mekinist®)

Inngangur

Um það bil helmingur sortumeina hafa stökkbreytingu í BRAF-geni sem leiðir til ofvirkni ákveðinna innanfrumuboðefna og krabbameinsvaxtar. Dabrafenib og trametinib eru lyf sem saman hindra virkni stökkbreytts BRAF gens betur en dabrafenib eingöngu. Lyfið er skráð í Bandaríkjunum, hjá EMA og á Íslandi.

Ábending

Sortumein

Trametinib og dabrafenib er ætlað til meðhöndlunar sjúklinga með óskurðtækt dreift stig III eða IV sortumein með staðfesta BRAF V600 stökkbreytingu. Sjúklingar þurfa að öllu jöfnu að hafa færni 0-1 skv. ECOG skala, íhuga má þó lyfjagjöf ef færni er verri og líklegt þykir að meðferð muni leiða til að færni muni batna í kjölfar svörunar.

Viðbótarmeðferð (adjuvant) við sortuæxli

Trametinib samhliða dabrafenibi er ætlað til viðbótarmeðferðar (adjuvant) hjá fullorðnum sjúklingum með III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brottám æxlis.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Trametinib samhliða dabrafenib er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)), með BRAF V600-stökkbreytingu.

Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess.

Árangur

Niðurstöður úr bæði COMBI-d og COMBI-v hjá ómeðhöndluðum sjúklingum með langt gengið sortumein og staðfesta BRAF-stökkbreytingu, sýna tölfræðilega marktækan mun á heildarlifun og lifun án framgangs sjúkdóms með samsettri meðferð trametinibs og dabrafenibs, borið saman við dabrafenib einlyfjameðferð annars vegar (COMBI-d) og vemurafenib einlyfjameðferð hins vegar (COMBI-v). Einnig hafa greiningar á lífsgæðum sjúklinga í ofangreindum rannsóknum sýnt bætt lífsgæði hjá þeim sem fá samsetta meðferð, þrátt fyrir að verið sé að bæta við einu lyfi því aukaverkanir eru sambærilegar hjá sjúklingum á samhliða meðferð trametinibi og dabrafenibi, borið saman við BRAF-hemla einlyfjameðferð. [1, 2, 3].

Aukaverkanir

Algengustu (>15%) aukaverkanir lyfsins eru: siggmein, höfuðverkur, hiti, liðverkir, þreyta, ógleði, totuvarta, hárlós, útbrot og uppköst.

Sérstakar varúðarráðstafanir

Taka skal hjartalínurit, blóðhag, sölt (þ.m.t. magnesíum) og lifrarpróf áður en meðferð er hafin og fjórum vikum eftir að hún er hafin (eða eftir að skömmtum hefur verið breytt) og reglulega meðan á henni stendur. Athuga skal hvort sjúklingur hefur merki um húðkrabbamein eða forstíg þeirra í húð áður en meðferð er hafin og fylgjast með hvort slíkt þróast meðan á henni stendur (mælt með á 2ja mánaða fresti).

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af trametinibi, annaðhvort notuðu einu sér eða samhliða dabrafenibi, er 2 mg einu sinni á dag. Ráðlagður skammtur af dabrafenibi þegar það er notað samhliða trametinibi er 150 mg tvisvar á dag.

Þegar um er að ræða viðbótarmeðferð við sortuæxli eiga sjúklingar að fá meðferð í 12 mánuði nema sjúkdómurinn taki sig upp að nýju eða óásættanlegar eiturverkanir komi fram.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð og staðfestingu á BRAF V600E stökkbreytingu í æxlisfrumum. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til sex mánaða nema ef sótt er um viðbótarmeðferð er heimild veitt í 12 mánuði. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Athugasemdum vegna afgreiðslu lyfjanefndar má beina til framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Höfundur og ábyrgðarmaður:

Sérfræðingar í krabbameinslækningum á LSH.

Leiðbeiningarnar voru samdar í febrúar 2016, uppfærðar í júní 2020 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

- 1) Long G., et al (2015): Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, Vol 386: 444-451.
- 2) Robert C, et al (2015): Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*, 372(1): 30-39.
- 3) Schadendorf D., et al (2015): Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European Journal of Cancer* (2015) 51: 833-840.
- 4) Planchard D, et al (2017): Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology* (2017 Oct) 18(10):1307-1316.