

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib til behandling av gliom hos barn over 1 år

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). En lignende metode ble nylig godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (7). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EE01

Virkestoffnavn:
trametinib

Handelsnavn:

Legemiddelform:
Pulver til mikstur

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharma Ltd.
(1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet

1.4 Tag (merknað)

- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; kreft i sentralnervesystemet

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
 Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gliom er en type svulst i sentralnervesystemet som vokser ut fra gliaceller, som er støtteceller for selve nervevevet.

Det kan vokse ulike svulsttyper fra gliaceller og de kan ha ulik grad av malignitet (ondartethet). Hovedtypene er astrocytomer, oligodendrogliomer og ependymomer (2). Hos barn er det som regel astrocytomer (3)

Malignitetsgraden tiltar ofte ved økende alder hos pasienten ved diagnosetidspunktet, og ved eventuelt tilbakefall av svulsten. Hos barn er det vanligst (90 %) med lavgradige gliomer (LGG), som er svulster med de laveste malignitetsgradene I og II. Gliom grad III og IV klassifiseres som høygradige gliomer (HGG) (3, 4).

Symptomer på gliom er som hjernesvulst for øvrig, og varierer etter lokalisasjon, utbredelse og veksthastighet. Vanlige symptomer er hodepine, kvalme, synsforstyrrelser, epileptiske anfall, begynnende bevegelsehemming, språklige utfall, nedsatt muskelkoordinasjon og endring i personlighet (2).

Det antas at mellom 2-5 barn vil være aktuelle for denne metoden per år i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kreft hos barn som er oppdatert i 2020 (3). Behandling og prognose varierer ut ifra svulstens lokalisasjon. Ved LGG er primærbehandling kirurgi. Medikamentell behandling (vinblastin og vinkristin/karboplatin) gis kun hvis pasienten har alvorlig neurologiske symptomer som kan forverres eller truende synstap.

Det antas at ca. 1/3 av alle LGG-pasienter trenger ikke-kirurgisk behandling. Strålebehandling kan ha god effekt ved LGG og var tidligere mye brukt. Pga. mulige kognitive seieffekter og sekundærkreft, er radioterapi nå ikke en del av primærbehandlingen. Imidlertid kan det være aktuelt når medikamentell behandling ikke er effektiv nok, spesielt ved små svulster og hos eldre barn og ungdom. Pasienter som ved diagnose / rett etter primærkirurgi har alvorlige neurologiske symptomer som kan forverres, eller truende synstap, gis medikamentell behandling. Det anbefales å gi behandling i henhold til LOGGIC protokollen. Kombinasjonen vinkristin/karboplatin er standardarmen, vinblastin monoterapi som er mye brukt i dag er andre arm, og den mest eksperimentelle armen er MEK-inhibitor (trametinib). (3)

Høygradige gliomer (HGG) er mer sjeldent hos barn, men behandles også primært med kirurgi. De fleste barn i Norge får kombinasjonsbehandling med stråling og temozolomid eller stråling og to ulike kjemoterapier, temozolomid og lomustine. Av ny, utprøvende behandling, nevnes at BRAF-inhibitor gir god respons på svulster som har BRAF-punktmutasjon, og er i dag første-valg når slik mutasjon er påvist. (3)

Virkningsmekanisme

Trametinib er et legemiddel i klassen mitogen-aktivert protein kinase (MEK)-inhibitor, og vil kunne være aktuell hos pasienter med mutasjon i BRAF-genet, et gen som er involvert i celledeling. Mutasjon i BRAF kan føre til at et annet protein som er involvert i celledeling, MEK, blir aktivert. Ved ukontrollert celledeling kan det oppstå kreft. Trametinib blokkerer MEK og dets aktivering av BRAF, slik at vekst og spredning av kreften senkes (1).

Tidligere godkjent indikasjon

Trametinib i en annen formulering er fra før indisert:

- Som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib ved melanom
- I kombinasjon med dabrafenib ved adjuvant behandling av melanom
- I kombinasjon med dabrafenib ved ikke små-cellet lungekreft (NSCLC).

Se ellers preparatomtale for Mekinist (5).

Mulig indikasjon

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter over 1 år med positiv BRAF V600 mutasjon lavgradig gliom (LGG) eller relapsert eller behandlingsrefraktær høygradig gliom (HGG) (6)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn mellom 12 måneder og 17 år med BRAF V600E-mutasjonspositiv ubehandlet LGG eller tilbakevendende/refraktær HGG N=149	Trametinib tabletter en gang daglig + dabrafenib tabletter to ganger daglig	LGG-kohort: Carboplatin + vinkristin (kun pasienter med LGG) HGG-kohort: ingen kontrollgruppe	Hovedutfallsmål: Overall reponse rate (ORR) i løpet av første 32 uker med behandling Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR)	<u>NCT02684058</u> Åpen fase II studie	Avsluttet. Foreløpig ingen resultater publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_022 (Inoperabel lokalavansert eller fjermetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom) , ID2016_083 (Ikke-småcellet lungekreft) , ID2018_010 (adjuvant behandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon) , ID2018_041 (pasienter med BRAF-mutasjon med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft) , ID2014_031 (malignt melanom)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (6)

4. Referanser

1. European Medicines Agency. EU/3/20/2374: Orphan designation for the treatment of glioma 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202374>.
2. Klepp O. Gliom: Store Norske Leksikon; 2023 [Available from: <https://sml.snl.no/gliom>.
3. Helsedirektoratet. Kreft hos barn handlingsprogram 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/behandling-av-de-enkelte-kreftsykdommer/svulster-i-sentralnervesystemet>.
4. Norvartis Norge. Innspillskjema til metodevarsel fra firma, innsendt 17.03.2023 2023 [
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Mekinist 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_no.pdf.
6. NIHR: Innovation Observatory. Dabrafenib with trametinib for treating paediatric BRAF V600 mutated high-grade or low-grade glioma 2022 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/02/28278-Dabrafenib-Trametinib-for-Glioma-V1.0-FEB2022-NON-CONF.pdf>.
7. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Lest 20.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.