

Dlouhodobé sledování u adjuvantní léčby dabrafenibem a trametinibem u pacientů s melanomem s BRAF mutací (stádium III)

Konečné výsledky studie COMBI-AD

Zdroje:

1. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024..
2. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.

COMBI-AD: dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3

N=870

Hlavní vstupní kritéria způsobilosti

- Kompletně resekovaný kožní melanom
- Mutace *BRAF* V600E/K
- Stádium IIIA, IIIB nebo IIIC (AJCC 7)
- Resekce ≤12 týdnů před randomizací
- Žádná předchozí systémová léčba
- ECOG PS 0-1

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

n=438

Dabrafenib
150 mg BID
+
Trametinib
2 mg QD

n=432

2
odpovídající
dávky
placeba

← Léčba →
(12 měsíců)

Primární analýza¹

RFS, DMFS,
OS

Medián
sledování,
34 měsíců

Aktualizovaná analýza²

RFS,
DMFS

Medián
sledování,
44 měsíců

Dlouhodobější analýza³

RFS,
DMFS

Medián
sledování,
60 měsíců

Stratifikováno podle:

- Mutace *BRAF* (V600E nebo V600K)
- Stádium onemocnění (IIIA, IIIB nebo IIIC)

2013-2014

2015

2017

2018

2020

2023

Primární cíl: RFS

Sekundární cílové parametry: OS, DMFS, FFR, bezpečnost

RFS = přežití bez relapsu, DMFS = přežití bez vzdálených metastáz, OS = celkové přežití, FFR = míra bez selhání

COMBI-AD: Primární analýza¹

Cílový parametr	Primární analýza
RFS	58 % oproti 39 % HR: 0,47 95% CI: 0,39, 0,58; $P<0,001$
DMFS	71 % oproti 57 % HR: 0,51 95% CI: 0,40, 0,65
OS	86 % oproti 77 % HR: 0,57 95% CI: 0,42, 0,79; $P=0,0006^a$

RFS = přežití bez relapsu, DMFS = přežití bez vzdálených metastáz, OS = celkové přežití, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

^aZlepšení nepřekročilo předem stanovenou hranici pro průběžnou analýzu $P=0,000019$.

COMBI-AD: dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3

N=870

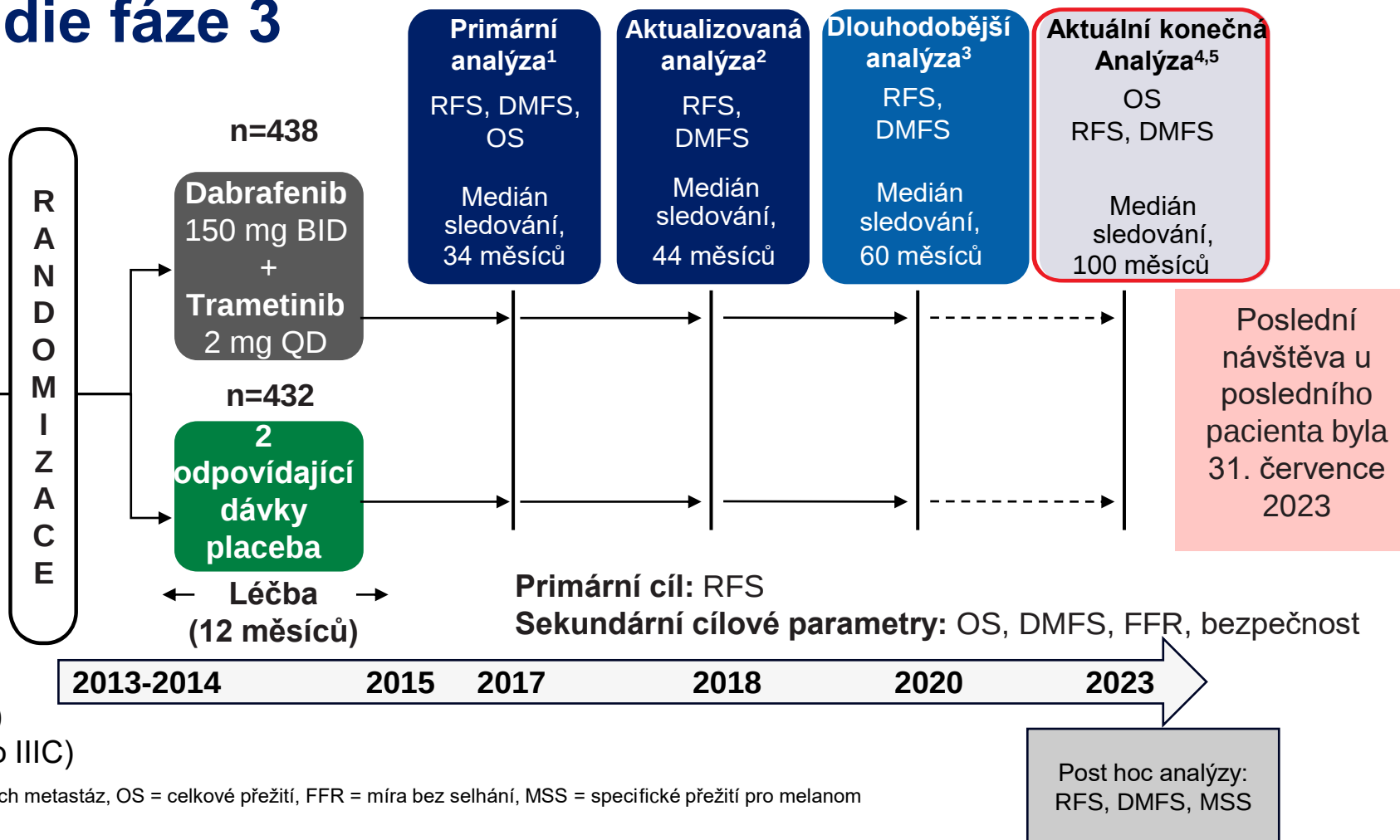
Hlavní vstupní kritéria způsobilosti

- Kompletně resekovaný kožní melanom
- Mutace *BRAF* V600E/K
- Stádium IIIA, IIIB nebo IIIC (AJCC 7)
- Resekce ≤12 týdnů před randomizací
- Žádná předchozí systémová léčba
- ECOG PS 0-1

Stratifikováno podle:

- Mutace *BRAF* (V600E nebo V600K)
- Stádium onemocnění (IIIA, IIIB nebo IIIC)

RFS = přežití bez relapsu, DMFS = přežití bez vzdálených metastáz, OS = celkové přežití, FFR = míra bez selhání, MSS = specifické přežití pro melanom



Zdroje: 1. Long GV, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823 2. Hauschild A, et al. *J Clin Oncol.* 2018;4:1382-1388 3. Dummer R, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148. 4. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024. 5. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.

Dispozice pacientů

- OS je uvedeno po dobu sledování, maximální follow-up 125 měsíců.
- Medián sledování:
 - Dabrafenib plus trametinib: 100,0 měsíců (rozmezí: 0-125 měsíců)
 - Placebo: 82,5 měsíce (rozmezí: 1-122 měsíců)

Stav pacienta, n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
Recidiva	203 (46)	271 (63)
Úmrtí	125 (29)	136 (31)
Úmrtí na melanom	99 (23)	111 (26)
Cenzurováno pro analýzu OS	313 (71)	296 (69)
Ztraceno při následném sledování	27 (6)	43 (10)
Odvolání souhlasu	50 (11)	53 (12)
Rozhodnutí investigátora o stažení	11 (3)	8 (2)
Studie uzavřena/ukončena	225 (51)	192 (44)
Analyzováno	438 (100)	432 (100)

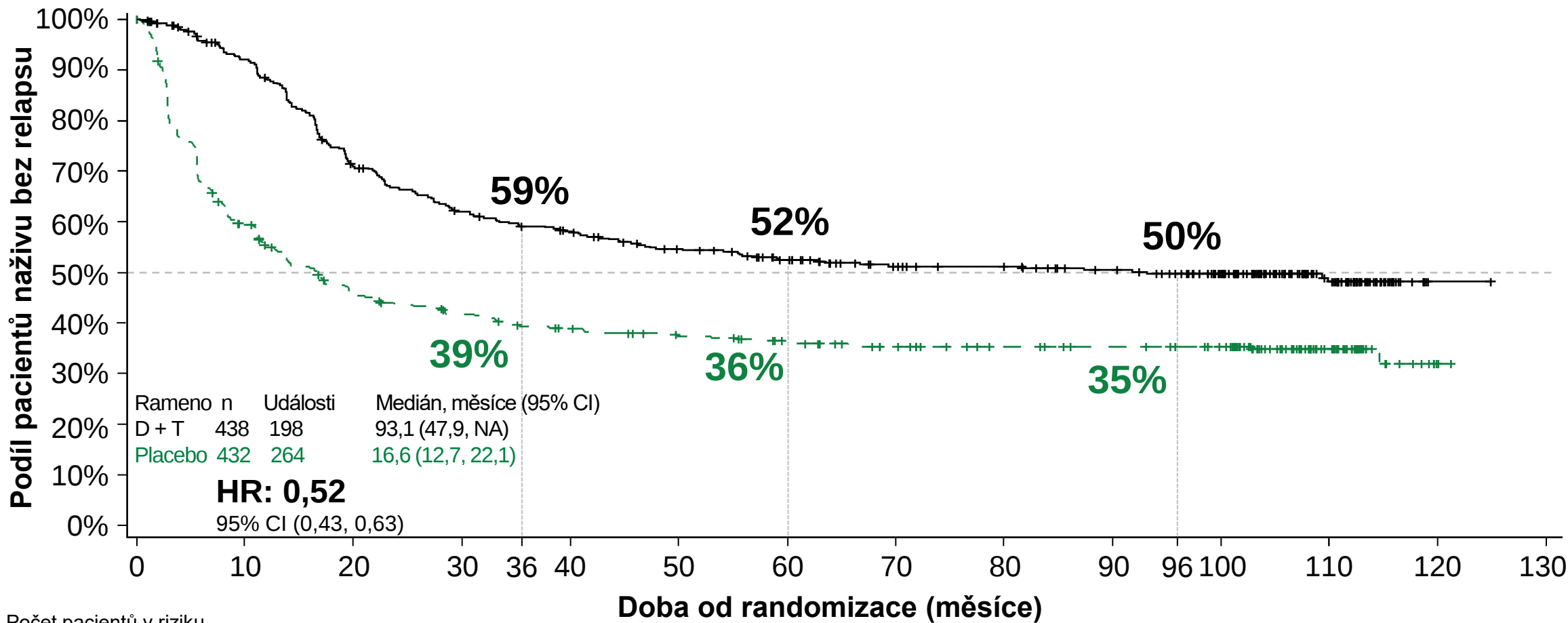
Základní charakteristiky populace^a

n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
Věk, medián (rozmezí), roky	50 (18-89)	51 (20-85)
Muži	195 (45)	193 (45)
Mutační stav genu <i>BRAF</i>		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K ^a	41 (9)	37 (9)
ECOG PS		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Stádium onemocnění (AJCC 7)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III nespecifikováno	5 (1)	8 (2)

n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
Počet pozitivních lymfatických uzlin	177 (40)	183 (42)
1	158 (36)	150 (35)
2 nebo 3	73 (17)	72 (17)
≥4	30 (7)	27 (6)
Neznámo		
Typ postižení lymfatických uzlin		
Mikroskopické	152 (35)	157 (36)
Makroskopické	158 (36)	161 (37)
Neznámo	128 (29)	114 (26)
Primární nádorová ulcerace		
Ano	179 (41)	177 (41)
Ne	253 (58)	249 (58)
Neznámo	6 (1)	6 (1)
Intranzitní metastáza		
Ano	51 (12)	36 (8)
Ne	387 (88)	395 (91)
Neznámo	0	1 (<1)

^aJeden pacient měl mutaci *BRAF* V600E a *BRAF* V600K a byl zařazen do podskupiny V600K.

Přežití bez relapsu (ITT)

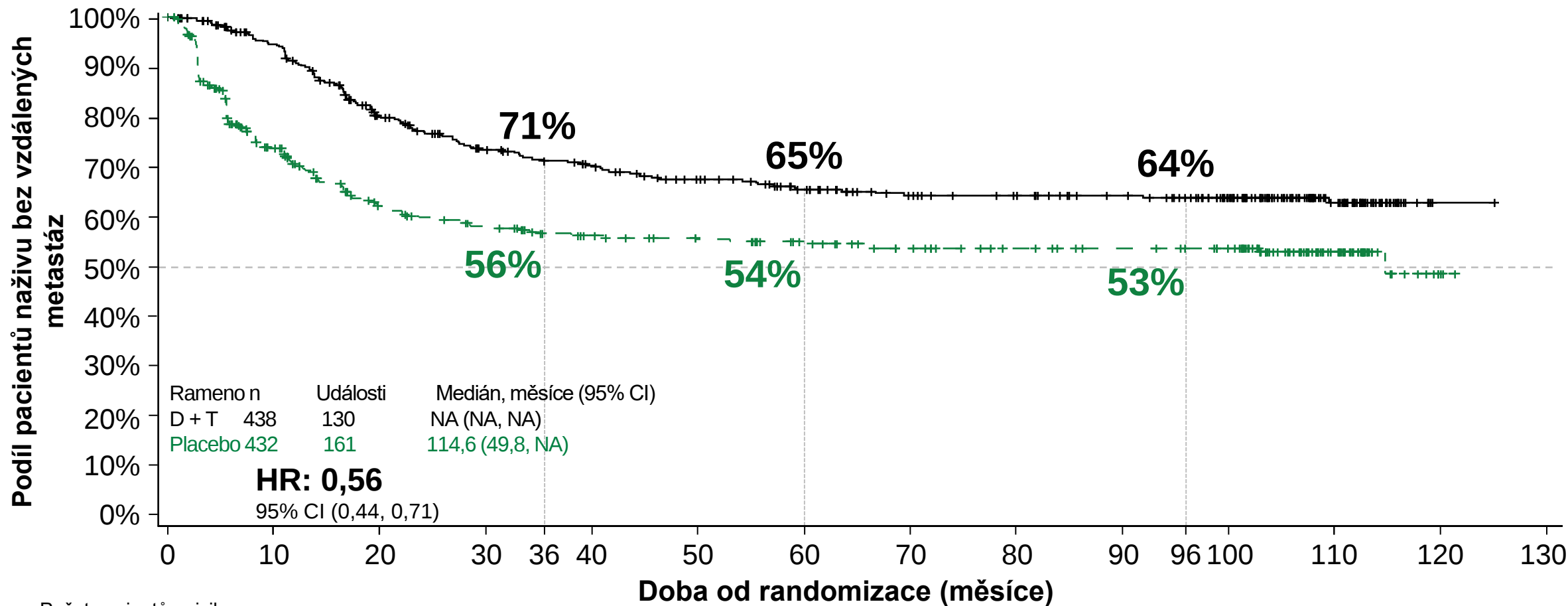


Počet pacientů v riziku																
D + T	438	372	281	242	229	221	201	183	163	157	147	139	123	56	1	0
Placebo	432	243	178	158	147	143	133	123	112	103	99	96	92	39	2	0

Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců.

ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Přežití bez vzdálených metastáz* (ITT)



Počet pacientů v riziku

D + T	438	373	284	243	231	223	204	185	166	158	149	141	125	57	1	0
Placebo	432	247	179	161	148	144	135	124	113	104	99	96	92	39	2	0

Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců.

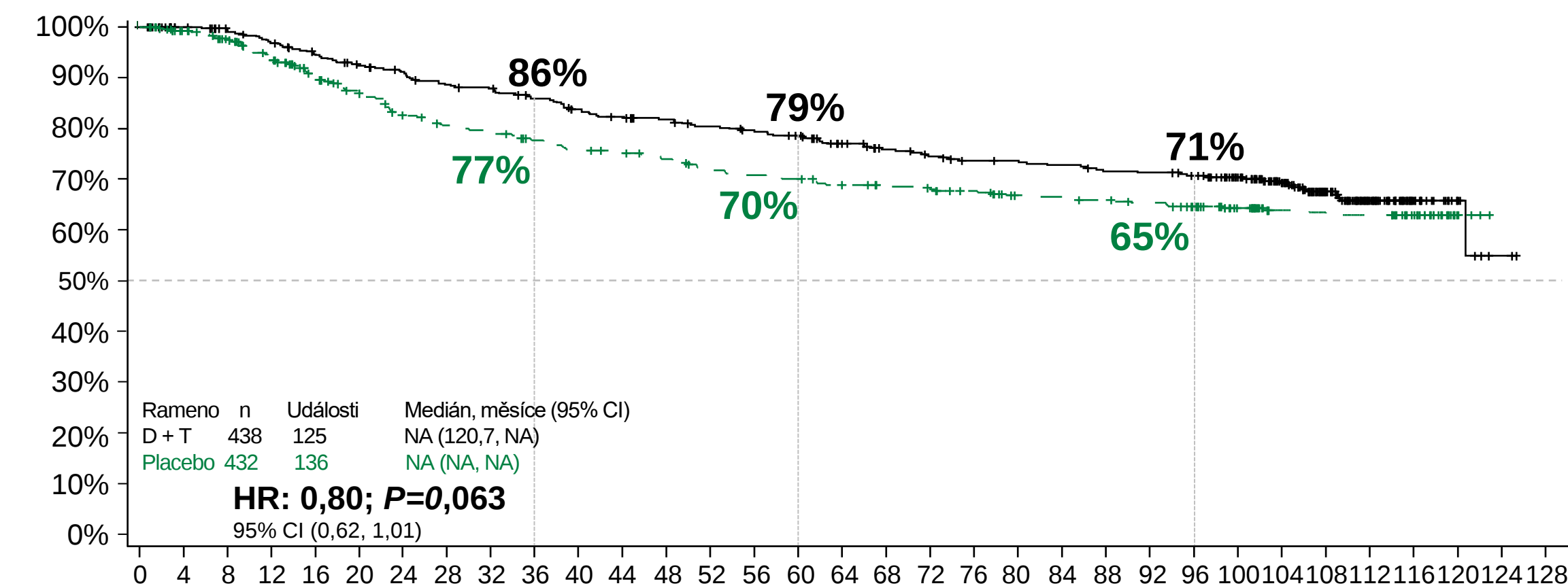


Zdroje: 1. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024. 2. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.

* Zahrnuje pouze první následnou kontrolu

ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

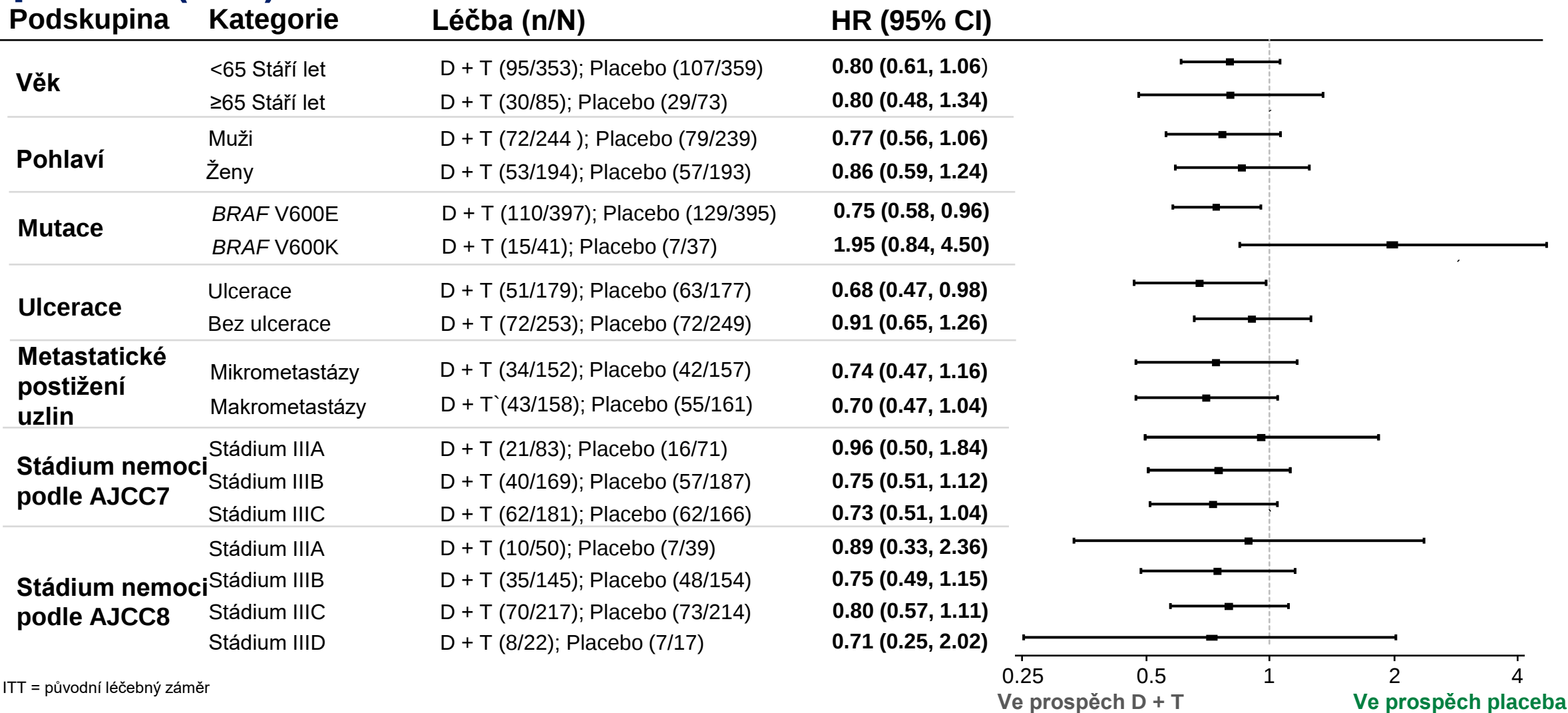
Celkové přežití (ITT)



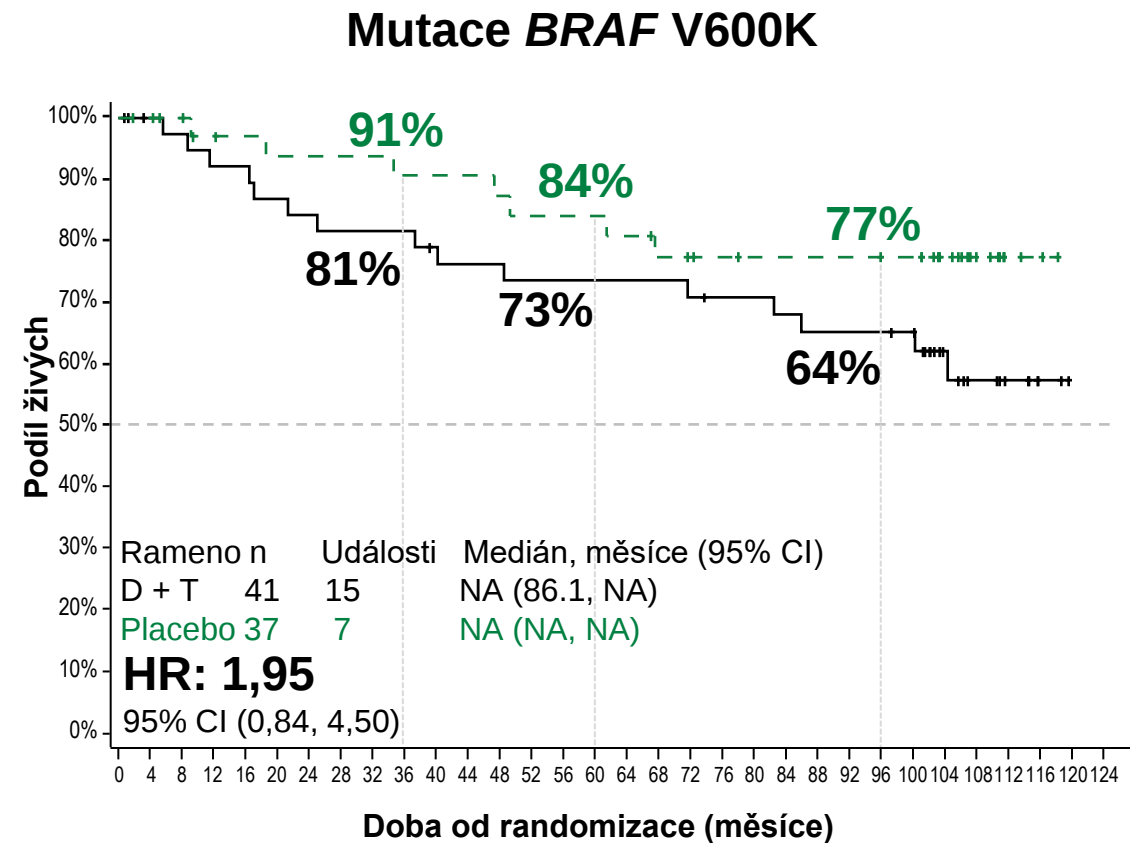
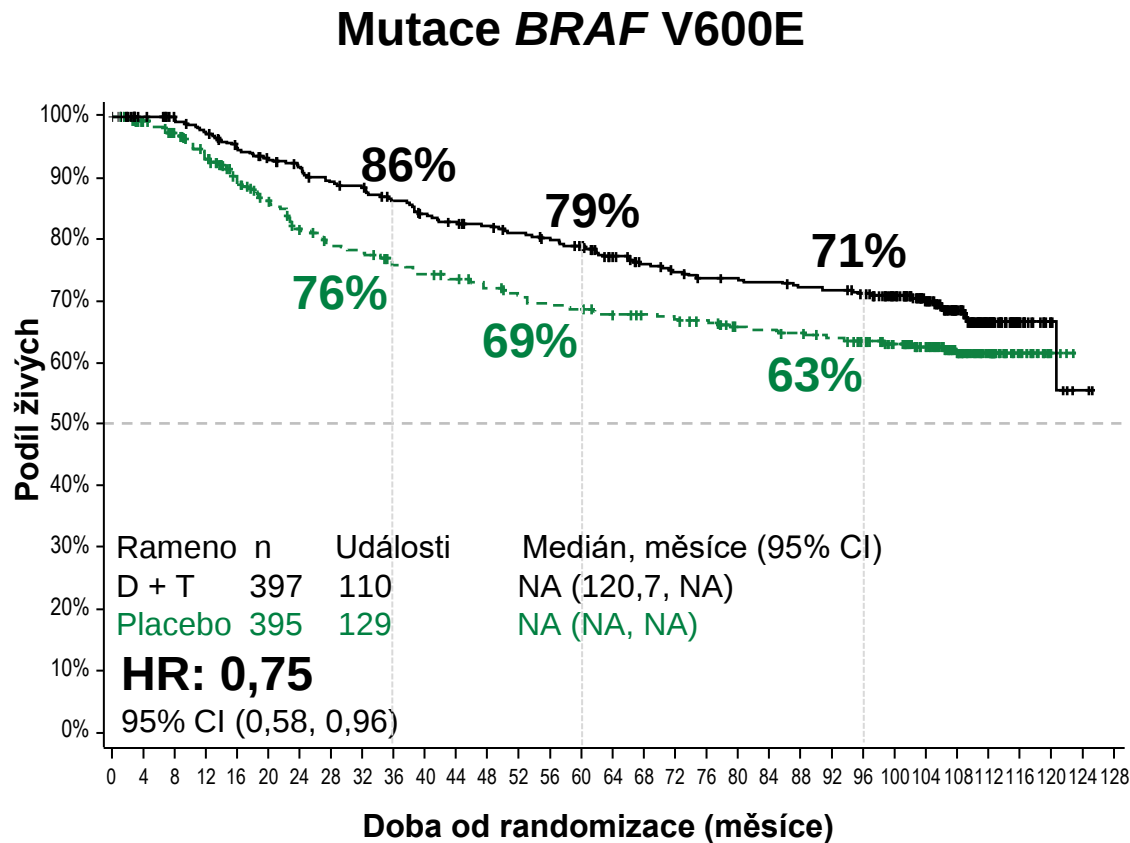
		Doba od randomizace (měsíce)																																
Počet pacientů v riziku		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120		
D + T		438	416	407	395	381	370	362	351	347	336	325	318	312	305	299	294	279	268	261	255	254	251	246	245	240	222	173	124	75	27	8	2	0
Placebo		432	415	400	377	346	328	308	297	292	282	274	270	264	255	251	248	241	236	233	228	218	216	213	208	201	185	157	115	67	26	4	0	0

Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců. ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Analýza podskupin: Vliv léčby na celkové přežití (ITT)



Analýza podskupin: Vliv léčby na celkové přežití podle mutací BRAF V600 (ITT)



Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců.

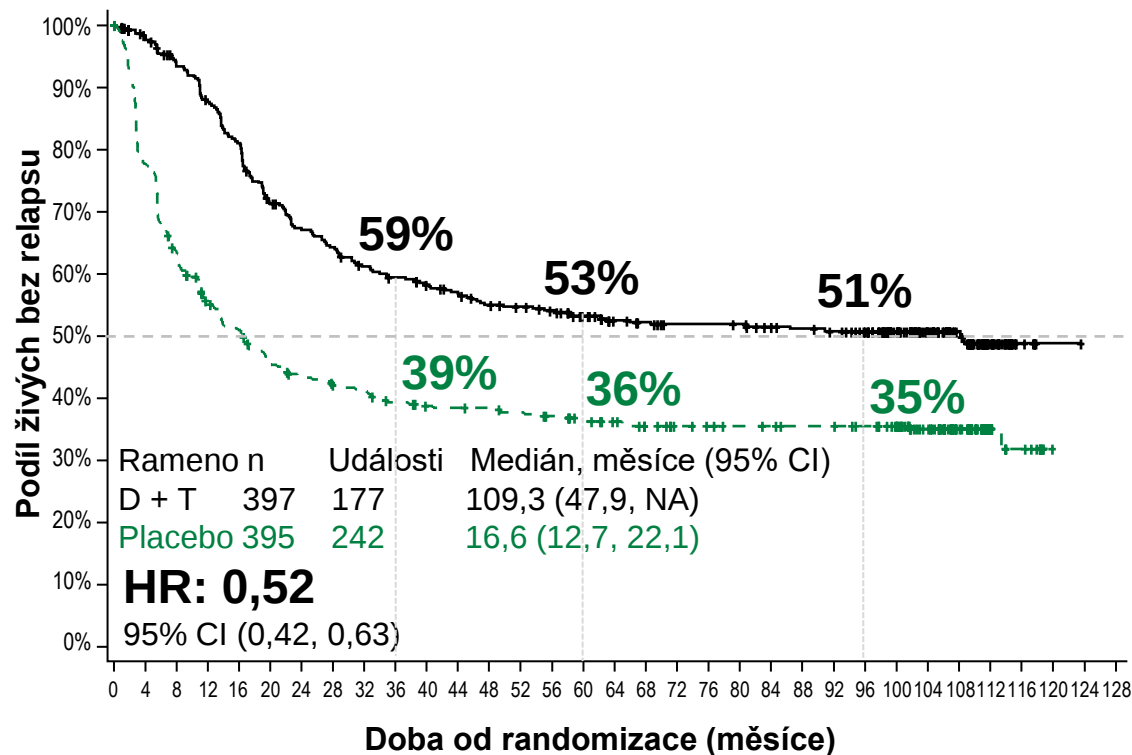
ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti



Zdroje: 1. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024. 2. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.

Analýza podskupin: Vliv léčby na RFS podle mutací *BRAF* V600 (ITT)

Mutace *BRAF* V600E



Počet pacientů v riziku

D + T	397	367	345	319	293	256	238	227	214	207	201	193	184	180	176	167	155	150	145	145	144	140	136	134	129	113	85	57	37	8	1	1	0
Placebo	395	299	241	201	182	162	152	148	142	133	129	127	126	123	119	114	110	105	99	97	94	93	91	91	88	84	66	47	26	8	2	0	0

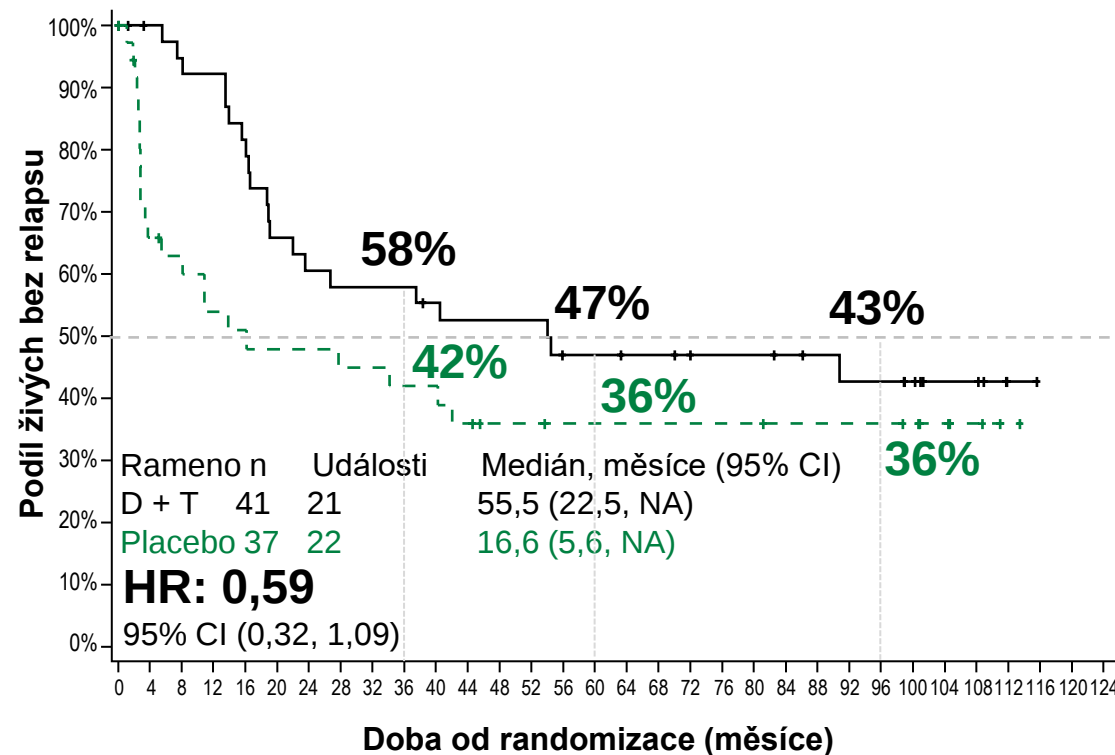
Jeden pacient měl mutaci *BRAF* V600E a *BRAF* V600K a je zařazen do podskupiny *BRAF* V600K.

Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců.



Zdroje: 1. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024. 2. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.

Mutace *BRAF* V600K



Počet pacientů v riziku

D + T	41	38	36	35	31	25	24	22	22	22	20	19	19	19	17	16	16	15	14	13	13	13	12	11	10	10	5	5	3	1	0	0
Placebo	37	23	21	18	17	16	16	16	15	14	14	12	10	10	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	5	3	2	1	0	0

ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

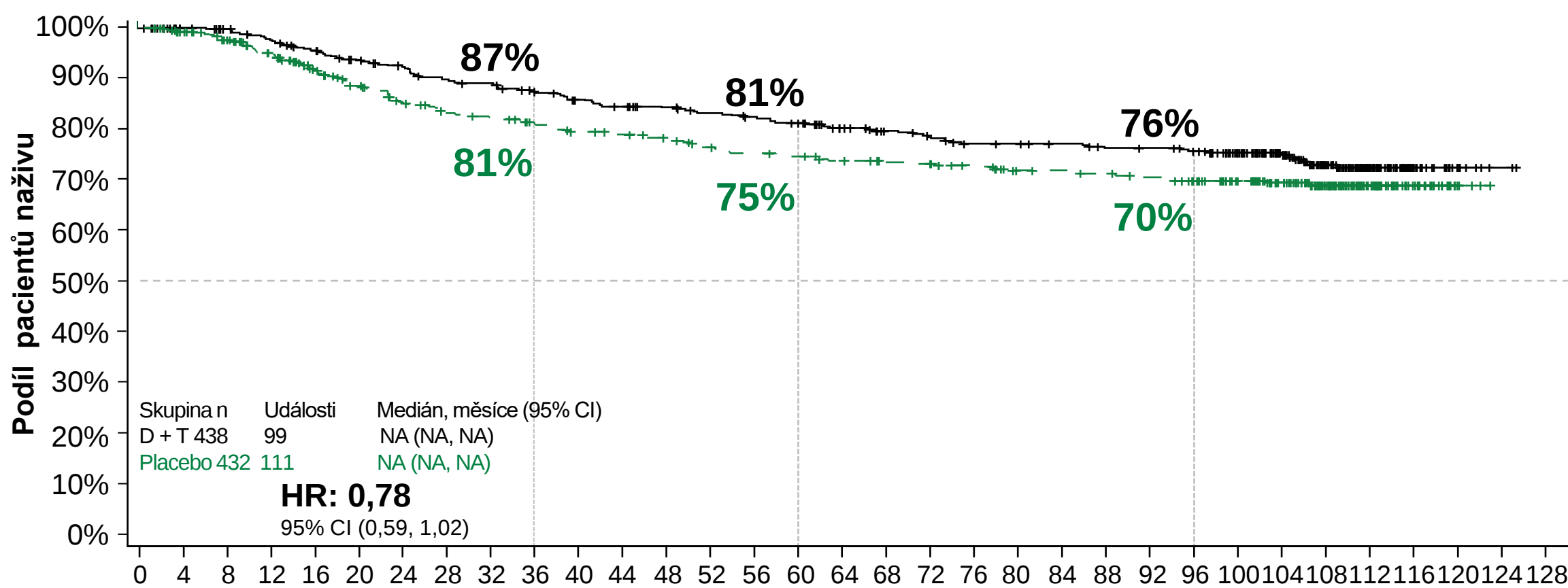
Následná protinádorová terapie

n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=435)	Placebo (n=432)
Recidiva	203	271
Jakákoli protinádorová léčba	182 (42)	246 (57)
Systémová farmakoterapie	162 (37)	213 (49)
Inhibitory kontrolních bodů		
Anti-PD-1	111 (26)	97 (22)
Anti-PD-L1	0	1 (<1%)
Anti-CTLA-4	78 (18)	80 (19)
Jiná imunoterapie		
T-Vec	0	1 (<1%)
Cílená léčba na BRAF	92 (21)	158 (37)
Inhibitor BRAF	92 (21)	158 (37)
Inhibitor MEK	77 (18)	97 (22)
Chemoterapie	24 (6)	31 (7)
Biologická léčba	9 (2)	13 (3)
Léčba zkoumaná ve studii	10 (2)	20 (5)
Další	2 (<1)	0
Chirurgický zákrok	111 (26)	154 (36)
Radioterapie	83 (19)	88 (20)

Medián doby do zahájení první systémové farmakoterapie po recidivě:

- Dabrafenib plus trametinib: 8,6 (3,9, 26,7) týdnů
- Placebo: 8,4 (4,6, 25,1) týdnů

Přežití specifické pro melanom (ITT)



		Doba od randomizace (měsíce)																															
Počet pacientů v riziku																																	
D + T	438	416	407	395	381	370	362	351	347	336	325	318	312	305	299	294	279	268	261	255	254	251	246	245	240	222	173	124	75	27	8	2	0
Placebo	432	415	400	377	346	328	308	297	292	282	274	270	264	255	251	248	241	236	233	228	218	216	213	208	201	185	157	115	67	26	4	0	0

Ukončení studie 31. července 2023. Medián sledování: D+T 100,0 (0-125) měsíců; Placebo 82,5 (1-122) měsíců. ITT = původní léčebný záměr, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Bezpečnost

- Žádné nové bezpečnostní signály
- Žádné nevratné dlouhodobé toxicity
- Bezpečnostní profil zůstal konzistentní s SPC
- U většiny pacientů s malignitami došlo k vyřešení/odstranění příhod (D+T 73 %; placebo 86 %).

	Dabrafenib plus trametinib (n=435)	Placebo (n=432)
Jakákoli nežádoucí příhoda	422 (97)	381 (88)
Jakákoli nežádoucí onkologická příhoda	52 (12)	37 (9)
Bazocelulární karcinom	22 (5)	17 (4)
Primární melanom	14 (3)	8 (2)
Dlaždicobuněčný karcinom	5 (1)	4 (<1)
Dlaždicobuněčný karcinom kůže	2 (<1)	2 (<1)
Bowenova dermatóza	3 (<1)	2 (<1)
Keratoakantom	2 (<1)	3 (<1)
Maligní melanom in situ	0	4 (<1)

Malignity se vyskytovaly především v prvních třech letech sledování.

Závěry

Až 10 leté sledování na adjuvantní léčbě melanomu ve stádiu III

- Přetrvávající profit v parametru RFS a DMFS u dabrafenibu plus trametinibu vs placebo
- Celkové přežití a přežití specifické pro melanom byly numericky lepší (ne statisticky významné) ve skupině pacientů s D+T oproti placebo, a to i přes systémovou léčbu po relapsu.
 - 20% snížení rizika úmrtí u dabrafenibu plus trametinibu oproti placebo ($P=0,063$)
 - 22% snížení rizika úmrtí v důsledku melanomu u dabrafenibu plus trametinibu oproti placebo
- **BRAF V600E prokázal přínos v parametru OS u dabrafenibu plus trametinibu oproti placebo.**
 - U populace s **BRAF V600K** se nezdálo, že by adjuvantní dabrafenib plus trametinib měly přínos pro OS, i když vzhledem k této malé podskupině je třeba opatrnosti.
- **Žádné nové bezpečnostní signály**
 - Žádná nevratná toxicita během dlouhodobého sledování
 - Výskyt kožních a jiných nádorů byl v obou ramenech srovnatelný

RFS = přežití bez relapsu, DMFS = přežití bez vzdálených metastáz, OS = celkové přežití

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky/Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s trametinibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF.**Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka dabrafenibu užívaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou. Nesmí se žvýkat, otevírat, ani míchat s potravou nebo nápoji. Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je nutné snížení dávky obou látek, přerušeni nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem.*Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.**Zvláštní upozornění/opatření:**Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyly stanoveny u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak v mimokožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázené těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$, léčba má být přerušena. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem mají být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonitidy, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH. *Užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci.* **Interakce:**Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu, respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám $C_{\max}$ a AUC trametinibu nebo dabrafenibu.**Těhotenství a kojení:**Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a 16 týdnů po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem.**Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:**Dabrafenib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmoplantární erythrodyzestezie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, únava, zimnice, astenie. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěšky), bazocelulární karcinom, hypofosfatemie, hyperglykemie, *periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie),* zácpa, suchá kůže, pruritus, aktinická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivita, onemocnění podobné chřipce. Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: Velmi časté: nazofaryngitida, závratě, hypertenze, hemoragie, abdominální bolest, zácpa, suchá kůže, pruritus, erytém, svalové spazmy, periferní otok, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení AST. Časté: infekce močových cest, celulitida, folikulitida, paronychium, pustulózní vyrážka, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmazané vidění, poruchy vidění, uveitida, snížení ejekční frakce, *atrioventrikulární blokáda,* hypotenze, lymfedém, dušnost, sucho v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperhidróza, panikulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok obličeje, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi.*Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:**Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.**Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jedna lahvička obsahuje 28 nebo 120 tvrdých tobolek. *Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.***Registrační čísla:** EU/1/13/865/001-004. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.*

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Mekinist 0,5 mg potahované tablety/Mekinist 2 mg potahované tablety

Složení:Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinib dimethylsulfoxid v množství odpovídajícím 0,5 mg, resp. 2 mg trametinibu.**Indikace:**Trametinib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s dabrafenibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.**Dávkování a způsob podání:**Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je nutné snížení dávky obou látek, přerušení nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci onemocnění nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně. Tablety se nesmí žvýkat ani drtit a mají se užívat bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní nebo večerní dávkou dabrafenibu.*Další informace o dávkování – viz úplná informace*

*o přípravku.***Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba trametinibem v kombinaci s dabrafenibem má být zvážena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu a cuSCC u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které jsou její výskyt a závažnost zvýšeny v případě kombinační terapie. Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$, léčba má být přerušena. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu ukončit. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH. *Užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci.* **Interakce:**Trametinib je *in vitro* substrátem efluxního transportéru P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itakonazol). Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itakonazol, vorikonazol, posakonazol, azatanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)). Pacienti mají užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.**Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacientky mají v průběhu léčby trametinibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat účinné antikoncepční metody. Užívání v kombinaci s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Trametinib se nemá podávat těhotným ženám a kojícím matkám.**Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:**Trametinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, závratích a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit.**Nežádoucí účinky:**Velmi časté: hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychium, celulitida, pustulózní vyrážka, anemie, hypersenzitivita, dehydratace, *periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie),* rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfedém, pneumonitida, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličeje, zánět sliznic, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinkinázy v krvi.

Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: Velmi časté: nazofaryngitida, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, abdominální bolest, erytém, artralgie, myalgie, bolest končetin, svalové spazmy, zimnice, astenie, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT. Časté: infekce močových cest, spinocelulární karcinom, papilom, seboroická keratóza, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperglykemie, uveitida, hypotenze, aktinická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, fotosenzitivita, zvýšení gamaglutamyltransferázy. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.***Podmínky uchovávání:**Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet.*Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.***Registrační čísla:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006. **Datum registrace:** 30. 6. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v kombinaci s dabrafenibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Zdroje:

1. Long GV, et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma, N Engl J Med. 2017;377:1813-1823, DOI: 10.1056/NEJMoa170853
2. Hauschild A, et al., Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma, J Clin Oncol. 2018;4:1382-1388, DOI: 10.1200/JCO.18.01219
3. Dummer R, et al., Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma, N Engl J Med. 2020;383:1139-1148, DOI: 10.1056/NEJMoa200549
4. Axel Hauschild, Long-Term Follow-Up for Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma: Final Results of the COMBI-AD Study, Oral presentation, ASCO 2024.
5. Long, G. V., et al. (2024). Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. Published June 19, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404139.



Novartis s. r. o., Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: 225 775 111,
info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**