

הנדון: **Mekinist 0.5 and 2mg, film-coated tablets**
מקיניסט 0.5 מ"ג ו 2 מ"ג, טבליות מצופות

אנו מתכבדים להודיעכם על רישום התוויה נוספת לטיפול ב- **Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)**, ועל עדכונים נוספים בעלון לרופא ולצרכן של התכשירים **Mekinist 0.5mg** ו- **Mekinist 2mg**.

התכשירים שבנדון רשומים בישראל להתוויות הבאות:

Melanoma:

Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

Adjuvant treatment of melanoma :

Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) :

Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC):

Trametinib is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options.

המרכיב הפעיל: Trametinib (as dimethyl sulfoxide)

העדכונים בעלונים לרופא ולצרכן מפורטים בעמודים הבאים.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה

ילנה גיטלין
רוקחת ממונה

עדכונים בעלון לרופא-

שינויים מסומנים בצבע כחול.
קו תחתי – טקסט שנוסף לעלון
קו חוצה – טקסט שנמחק מהעלון
טקסט מודגש בצהוב – החמרות

4.1 Therapeutic indications

....

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

Trametinib is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options (see section 4.2)

4.2 Posology and method of administration

....

Before taking trametinib, patients must have confirmation of BRAF V600 mutation using a validated test. In ATC, confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with trametinib and dabrafenib (see section 5.1)

....

Duration of treatment

...

In ATC, treatment should continue until disease recurrence or unacceptable toxicity.

...

4.4 Special warnings and precautions for use

....

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

~~The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib have not been evaluated in patients with a BRAF V600 mutation positive melanoma which has metastasised to the brain.~~

....

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib ~~in the unresectable or metastatic melanoma Phase III studies and NSCLC Phase II study~~ (see section 4.8).

The potential for these events in patients with ~~unstable and/or symptomatic brain metastases or~~ low platelet counts (<75,000) ~~has not been~~ is not established as such patients ~~with these conditions~~ were excluded from clinical trials. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy.

....

Severe cutaneous adverse reactions

Cases of severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome, and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening or fatal, have been reported during treatment with dabrafenib/trametinib combination therapy. Before initiating treatment, patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin

reactions. If signs and symptoms suggestive of SCARs appear, dabrafenib and trametinib should be withdrawn.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Advise Female patients of reproductive potential must be advised to use highly effective methods of contraception during treatment with trametinib and for at least 16 weeks 4 months after stopping treatment.

It is currently unknown if hormonal contraceptives are affected by trametinib. To prevent pregnancy, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method during treatment and for 16 weeks 4 months following discontinuation of trametinib.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg once daily in studies MEK114267, MEK113583, and MEK111054.

....

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

The safety of trametinib when administered with dabrafenib was evaluated in a nine-cohort, multicenter, non-randomized, open-label study in patients with rare cancers with the BRAF V600E mutation, including locally advanced or metastatic ATC (Study BRF117019). At the time of the safety analysis, a total of 100 patients were enrolled in the trial, 16 of whom were enrolled in the ATC cohort. The primary safety population included all patients who received at least one dose of trametinib or dabrafenib. Patients received trametinib 2 mg orally once daily and dabrafenib 150 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Among these 100 patients, 46 (46%) were exposed to trametinib and dabrafenib for > 6 months and 23 (23%) were exposed to trametinib and dabrafenib for ≥ 1 year. The median age was 59.5 years (range: 18 to 85); 62% were male; 85% were White; and 31% had baseline ECOG performance status 0 and 59% had ECOG performance status 1.

The adverse reaction profile among all patients and among patients in the ATC cohort was similar to that observed in other approved indications.

Table 5 Adverse reactions reported in the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib in the studies MEK115306, MEK116513^a, BRF113928, and BRF115532 (n=1,076)

Skin and subcutaneous disorders: Not Known: Stevens-Johnson syndrome
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
Dermatitis exfoliative generalised

Description of selected adverse reactions

....

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib have been evaluated in a multi-cohort, open-label, Phase II study in patients with BRAF V600 mutant melanoma with brain metastases. The safety profile observed in these patients appears to be consistent with the integrated safety profile of the combination.

Elderly

...

Of the 26 patients with ATC who received trametinib in Study BRF117019, 77% were aged 65 years and older and 31% were aged 75 years and older (see section 5.1). This study did not include sufficient numbers of younger adults to determine whether they respond differently compared to geriatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<https://sideeffects.health.gov.il>) (<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

.....

Patients with brain metastases

The efficacy and safety of trametinib in combination with dabrafenib in patients with BRAF mutant-positive melanoma that has metastasised to the brain was studied in a non-randomised, open-label, multicentre, Phase II study (COMBI-MB study). A total of 125 patients were enrolled into four cohorts:

- Cohort A: patients with BRAFV600E mutant melanoma with asymptomatic brain metastases without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort B: patients with BRAFV600E mutant melanoma with asymptomatic brain metastases with prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort C: patients with BRAFV600D/K/R mutant melanoma with asymptomatic brain metastases, with or without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort D: patients with BRAFV600D/E/K/R mutant melanoma with symptomatic brain metastases, with or without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1 or 2.

The primary endpoint of the study was intracranial response in Cohort A, defined as the percentage of patients with a confirmed intracranial response assessed by the investigator using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Intracranial response assessed by the investigator in Cohorts B, C and D were secondary endpoints of the study. Due to small sample size reflected by wide 95% CIs, the results in Cohorts B, C, and D should be interpreted with caution. Efficacy results are summarised in Table 8.

Table 8 Efficacy data by investigator assessment from COMBI-MB study

<u>Endpoints/ assessment</u>	<u>All treated patients population</u>			
	<u>Cohort A N=76</u>	<u>Cohort B N=16</u>	<u>Cohort C N=16</u>	<u>Cohort D N=17</u>
<u>Intracranial response rate, % (95 % CI)</u>				
	<u>59%</u> <u>(47.3, 70.4)</u>	<u>56%</u> <u>(29.9, 80.2)</u>	<u>44%</u> <u>(19.8, 70.1)</u>	<u>59%</u> <u>(32.9, 81.6)</u>
<u>Duration of intracranial response, median, months (95% CI)</u>				
	<u>6.5</u> <u>(4.9, 8.6)</u>	<u>7.3</u> <u>(3.6, 12.6)</u>	<u>8.3</u> <u>(1.3, 15.0)</u>	<u>4.5</u> <u>(2.8, 5.9)</u>
<u>Overall response rate, % (95% CI)</u>				
	<u>59%</u> <u>(47.3, 70.4)</u>	<u>56%</u> <u>(29.9, 80.2)</u>	<u>44%</u> <u>(19.8, 70.1)</u>	<u>65%</u> <u>(38.3, 85.8)</u>
<u>Progression-free survival, median, months (95% CI)</u>				
	<u>5.7</u> <u>(5.3, 7.3)</u>	<u>7.2</u> <u>(4.7, 14.6)</u>	<u>3.7</u> <u>(1.7, 6.5)</u>	<u>5.5</u> <u>(3.7, 11.6)</u>
<u>Overall survival, median, months (95% CI)</u>				
	<u>10.8</u> <u>(8.7, 17.9)</u>	<u>24.3</u> <u>(7.9, NR)</u>	<u>10.1</u> <u>(4.6, 17.6)</u>	<u>11.5</u> <u>(6.8, 22.4)</u>
<u>CI = Confidence Interval</u>				
<u>NR = Not reached</u>				

.....

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

The safety and efficacy of trametinib administered with dabrafenib was evaluated in Study BRF117019 (NCT02034110), an activity-estimating, nine-cohort, multi-center, non-randomized, open-label trial in patients with rare cancers with the BRAF V600E mutation, including locally advanced, unresectable, or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with no standard locoregional treatment options. Trial BRF117019 excluded patients who could not swallow or retain the medication; who received prior treatment with BRAF or MEK inhibitors; with symptomatic or untreated CNS metastases; or who had airway obstruction.

Patients received trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily. The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR) per RECIST v1.1 as assessed by independent review committee (IRC) and duration of response (DoR).

At the time of efficacy analysis, 23 patients were evaluable for response in the ATC cohort. Three additional patients were enrolled; however, there was insufficient time to assess response of these patients. Among the 26 patients enrolled, the median age was 70 years (range 49-85); 50% were male, 50% White, 46% Asian; 100% had ECOG performance status of 0 or 1; and 54% had a prior history of differentiated thyroid cancer. Prior anti-cancer treatments included surgery (92%), external beam radiotherapy (81%), and systemic therapy (54%).

Efficacy results are summarized in Table 13.

Table 13. Efficacy Results in the ATC Cohort Based on Independent Review of Study BRF117019

<u>ATC Cohort Population (evaluable for response)</u>	<u>n = 23</u>
<u>Objective Response Rate (ORR)</u>	
<u>ORR (95% CI)^a</u>	<u>61% (39%, 80%)</u>
<u>Complete Response Rate</u>	<u>4%</u>
<u>Partial Response Rate</u>	<u>57%</u>
<u>Duration of Response (DOR)</u>	
<u>% with DOR >6 months</u>	<u>64%</u>

^aCI = Confidence interval

עדכונים בעלון לצרכן-

שינויים מסומנים בצבע כחול.

קו תחתי – טקסט שנוסף לעלון

קו-חוצה – טקסט שנמחק מהעלון

טקסט מודגש בצהוב – החמרות

1. למה מיועדת התרופה?

מקיניסט בשילוב עם דבראפניב מיועדת גם לטיפול בסוג של סרטן בלוטת התריס הנקרא סרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (Anaplastic Thyroid Cancer [ATC]) הנושא מוטציה בגן BRAF (BRAF V600E mutation), אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף או שנמצא במקום אחד ובמצב מתקדם, ולאחר שלא הושגו תוצאות משביעות רצון מאפשרויות טיפול מקומיות.

בשלושת בשני סוגי הסרטן יש שינוי מסוים (מוטציה) בגן הנקרא BRAF במיקום ה- V600.

...

2. לפני השימוש בתרופה

יש לעשות שימוש במקיניסט רק לטיפול במלנומות בסרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (NSCLC) ובסרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (ATC) עם מוטציה ה-BRAF.

.....

לפני שאתה לוקח הטיפול במקיניסט בשילוב עם דבראפניב, ספר לרופא אם: הרופא שלך צריך לדעת אם:

- היה לך סרטן מסוג אחר שאינו מלנומה או סרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (NSCLC) או סרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (ATC); מאחר ויתכן שאתה בסיכון גבוה יותר לפתח סוגי סרטן שאינם עוריים כאשר אתה לוקח מקיניסט.

.....

מצבים שאתה צריך לשים לב אליהם

.....

תגובות עוריות חמורות

תגובות עוריות חמורות דווחו באנשים הנוטלים מקיניסט בשילוב עם דבראפניב. ספר לרופא שלך מיד אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעור שלך (ראה בסעיף 4. תסמינים שעליך לשים לב אליהם).

.....

! הריון, הנקה ופוריות

.....

- אם את אישה שעשויה להרות, עלייך להשתמש באמצעים אמינים למניעת הריון בזמן שאת לוקחת מקיניסט ובמשך **4-הודשים לפחות 16 שבועות** לאחר שתפסיקי לקחת אותה.
- יתכן ואמצעי מניעה המכילים הורמונים (כגון: גלולות, זריקות או מדבקות) לא יפעלו כראוי אם את נוטלת מקיניסט או טיפול משולב (מקיניסט יחד עם דבראפניב). עלייך להשתמש באמצעי מניעה **אמינים יעילים** נוספים או אחרים **פגון אמצעי מניעה הוספ (לדוגמא קונדום)** כך שלא תכנסי להריון בזמן שאת לוקחת תרופה זו. פני לרופא שלך או לרוקח לקבלת עצה.

.....

כיצד לקחת את התרופה

יש לבלוע את הטבליה בשלמותה, עם כוס מים מלאה. הטבליות בעלות ציפוי ולכן אין ללעוס, או לרסק או לחצות את הטבליות. מאחר והטבליות בעלות ציפוי ואין מידע לגבי לעיסה, ריסוק וחציה שלהן.

4. תופעות לוואי

.....

שינויים בעור שלך

אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעור שלך במהלך נטילת תרופה זו, פנה בבקשה לרופא או לרוקח שלך בהקדם האפשרי.

תגובות עוריות חמורות דווחו באנשים הנוטלים מקיניסט בשילוב עם דבראפניב (שכיחות לא ידועה). אם אתה מבחין באחד מהבאים:

- כתמים אדמדם על העור מעוגלים או בצורת מטרה, עם שלפוחיות מרכזיות. קילוף העור. כיב בפה. בגרון. באף. באברי המין ובעיניים. פריחת עוריות חמורות אלו יכולות להופיע לאחר חום ותסמינים דמויי שפעת (Stevens-Johnson syndrome).
- פריחה נרחבת, חום והגדלה של בלוטות לימפה (DRESS-syndrome or drug hypersensitivity syndrome)

הפסק להשתמש בתרופה וגש לקבלת עזרה רפואית מיד

...
תופעות הלוואי שאתה עלול להבחין בהן כאשר אתה לוקח מקיניסט בשילוב עם דבראפניב:

- תופעת לוואי **ששכיחותו אינה בשכיחות לא ידועה** (לא ניתן להעריך את השכיחות מהנתונים הקיימים):
- דלקת של שריר הלב (מיוקרדיטיס) היכולה להתבטא בקוצר נשימה, חום, דפיקות לב וכאב בחזה.
- עור מודלק, קשקשי (exfoliative dermatitis)

דיווח תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי,

או ע"י כניסה לקישור: (<https://sideeffects.health.gov.il>)

(<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>)

5.א. איך לאחסן את התרופה?

שמור את הבקבוק סגור היטב עם סופח הלחות בתוכו. הבקבוק מכיל סופח לחות במיכל גלילי קטן). אין להוציא או לבלוע את סופח הלחות.

העלונים לרופא ולצרכן כוללים שינויי עריכה / שינויים נוספים שאינם החמרות.