

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_072
Virkestoff	Trametinib
Virkningsmekanisme	Trametinib er en reversibel, høyselektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av MEK1 og MEK2. Den hemmer BRAFs aktivering av MEK og hemmer MEK-kinaseaktiviteten.
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for et kjent virkestoff. Foreslått bruk (behandling av lavgradig eggstokkreft) har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa eller USA. Trametinib har hatt MT i Europa siden juni 2014 for andre indikasjoner. Godkjente indikasjoner for trametinib inkluderer behandling av melanom og NSCLC. Leverandør planlegger ikke å søke MT for lavgradig eggstokkreft.
Foreslått bruksområde	Behandling av pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft.
Dosering	Anbefalt dose ved godkjente indikasjoner er 2 mg én gang daglig. Oral administrering. Behandlingsvarighet avhenger av respons og toleranse, da vedvarende behandling anbefales inntil nytte/effekt opphører eller uakseptabel toksisitet utvikles.
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering
Innsendt av	Prof. Kristina Lindemann. Avd for kreftfkirurgi, Seksjon for gynekologisk kreft
Bakgrunn	Trametinib er markedsført i Norge for flere andre indikasjoner innen onkologi. Alle godkjente indikasjoner er vurdert og besluttet innført gjennom systemet for Nye metoder. Innføringsstatus: • Er innført ID2018_010: Kombinasjonsbehandling (trametinib og dabrafenib) av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. Adjuvant. • Er innført ID2014_031: Legemidler til bruk ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom (føflekkreft). • Er innført ID2018_041: Kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib til voksne med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon. • Er innført ID2016_083: Kombinasjonsbehandling med trametinib og dabrafenib til voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. • Er innført ID2023_054: Trametinib og dabrafenib i kombinasjon til behandling av barn som er 1 år eller eldre og som har BRAF V600E-mutasjonspositivt lavgradig gliom som trenger systemisk behandling, eller høygradig gliom som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang. • Er innført ID2021_022: Trametinib og dabrafenib i kombinasjon til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Denne bruken er utenfor godkjent indikasjon.

	Forslag om nasjonal metodevurdering gjelder bruk av trametinib ved behandling av pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft (LGSOC). LGSOC er en sjelden form for epitelial eggstokkreft som vokser langsomt, rammer oftere yngre kvinner og er mer motstandsdyktig mot cellegift. Ved diagnosetidspunktet har sykdommen ofte allerede spredt seg, og over 70 % opplever tilbakefall. Sammenlignet med andre typer eggstokkreft har pasienter med LGSOC ofte lengre overlevelse – opptil 10 år ved tilbakevendende sykdom (Grisham og Iyer, 2018). Symptomene ligner på andre eggstokkrefttyper og inkluderer blant annet smerter, oppblåsthet, spisevansker og endringer i blære- og tarmfunksjon. Sykdommen oppdages ofte sent på grunn av uspesifikke symptomer (NHS England). Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, sist faglig oppdatert mai 2025¹. LGSOC responderer generelt dårlig på kjemoterapi, og Handlingsprogrammet angir at endokrin behandling bør vurderes som vedlikeholdsbehandling etter avsluttet kjemoterapibehandling i første linje. Kjemoterapi og endokrin vedlikeholdsbehandling angis også ved tilbakevendende sykdom. ESMO anbefaler at behandling med trametinib vurderes for pasienter med tilbakevendende lavgradig eggstokkreft etter tidligere behandling med platina-basert kjemoterapi og hormonbehandling. (10.1016/j.annonc.2023.07.011). NHS England anbefaler at trametinib gjøres tilgjengelig off-label som en rutinemessig finansiert behandlingsmulighet for voksne (18 år og eldre) med tilbakevendende eller progredierende lavgradig serøs eggstokkreft, forutsatt at pasientene oppfyller kriteriene nevnt i Clinical commissioning policy (NHS England). Inklusjonskriteriene er sykdomsprogresjon eller tilbakefall etter minst én behandlingslinje med platinabasert kjemoterapi, og en ECOG på 0-1 ved behandlingsstart. Forslagsstiller anslår at mellom 10 og 20 pasienter i Norge vil være aktuelle for metoden innenfor foreslått bruksområde.
Begrunnelse i forslag	Ifølge forslagsstiller er lavgradig eggstokkreft en alvorlig tilstand og en sjelden undergruppe av eggstokkreft med begrenset respons på standard kjemoterapi og med begrensede behandlingsalternativer. Rundt 10 % av alle invasive karsinomer faller i denne kategorien. Forslagsstiller henviser til at GOG-281/LOGS-studien viser en signifikant forbedret progresjonsfri overlevelse og responsrate med trametinib sammenlignet med standard behandling hos pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft.
Preliminær PICO²	P: Pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft. I: Trametinib 2 mg x1 daglig, i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale for godkjente indikasjoner.

¹ [Gynekologisk kreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)

² Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	C: Dagens standardbehandling. Forslagsstiller angir: intravenøs paklitaksel 80 mg/m² etter kroppsoverflate på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus; intravenøs pegylert liposomalt doksorubicin 40–50 mg/m² etter kroppsoverflate én gang hver 4. uke; intravenøs topotekan 4 mg/m² etter kroppsoverflate på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus; oral letrozol 2,5 mg én gang daglig; eller oral tamoxifen 20 mg to ganger daglig. O: Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder behandling med trametinib til behandling av lavgradig eggstokkreft, en ikke godkjent indikasjon for et allerede kjent virkestoff. DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området: • En multisenter, åpen, randomisert kontrollert fase II/III-studie (GOG-281/LOGS-studien) ble identifisert i litteratursøket av DMP, som også er studien forslagsstiller viser til. • I England er det fullført en vurdering hvor trametinib anbefales som et alternativ for behandling av lavgradig eggstokkreft (NICE). Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger i Danmark, Sverige, Skottland eller Canada. • Det ble ikke identifisert noen tidligere gjennomførte nasjonale metodevurderinger innen lavgradig eggstokkreft. • Det foreligger tidligere metodevurderinger av trametinib innen andre bruksområder, som nevnt under <i>Bakgrunn</i>. DMP mener at studien forslagsstiller viser til fremstår som den mest relevante kilden for å informere om forventet nytte av kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med dagens behandling. GOG-281/LOGS-studien er en multisenter, åpen, randomisert kontrollert fase II/III-studie. Studien inkluderer 260 pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft som ble behandlet med trametinib (n=130) eller standardbehandling (n=130). Dosen som ble brukt for trametinib var 2 mg én gang daglig, administrert oralt. Median antall sykluser med trametinib var 8 per pasient, hvor hver syklus var 28 dager. Blant de 30 % som fikk to dosejusteringer, var median antall sykluser etter andre justering 6. Det primære endepunktet for pasienter med lavgradig eggstokkreft var progresjonsfri overlevelse. Median oppfølgingstid var 31,5 måneder for trametinib-gruppen og 31,3 måneder for standardbehandlingsgruppen. Ved datakutt var 78 pasienter i trametinib-gruppen og 69 pasienter i standardbehandlingsgruppen fortsatt i live. På tidspunktet ved datakutt var 5 pasienter i trametinib-gruppen fortsatt på behandling. Hovedresultater fra GOG-281/LOGS-studien: • Median progresjonsfri overlevelse (PFS): 13,0 måneder (95 % KI: 9,9–15,0) i trametinib-gruppen vs. 7,2 måneder (95 % KI: 5,6–9,9) i standardbehandlingsgruppen (HR 0,48 [95 % KI 0,36–0,64]; p<0,0001). • Median totaloverlevelse (OS) var 37,6 måneder (95 % CI: 32,0– ikke evaluert) i trametinib-gruppen vs. 29,2 måneder (95 % KI: 23,5–51,6) i standardbehandlingsgruppen (HR 0,76; 95 % KI:

	0,51–1,12; p=0,056). Resultatene viser en numerisk forbedret OS i trametinib-armen, men resultatene var ikke statistisk signifikante (p= 0,056). OS-resultater konfundes av at 68 % av pasientene i standardbehandlingsgruppen byttet til behandling med trametinib etter sykdomsprogresjon. • ORR (objektiv respons rate): Trametinib-gruppen oppnådde en ORR på 26 % sammenlignet med 6 % i standardbehandlingsgruppen (OR 5,4 [95 % KI 2,4–12,2], p<0,0001). • Bivirkninger: Hyppigste grad 3 eller 4 bivirkninger i trametinib-gruppen var hudutslett (13 %), anemi (13 %), hypertensjon (12 %), diaré (10 %), kvalme (9 %) og tretthet (8 %). De hyppigste grad 3 eller 4 bivirkningene i standardbehandlingsgruppen var magesmerter (17 %), kvalme (11 %), anemi (10 %) og oppkast (8 %). Ingen behandlingsrelaterte dødsfall ble rapportert.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
04.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
*Egnethetsvurderinger 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.	