

麥欣霓膜衣錠2毫克

Mekinist Film-Coated Tablets 2mg

衛部藥輸字 第 026818 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-01

1 性狀

1.1 有效成分及含量

麥欣霓膜衣錠0.5毫克

每顆膜衣錠含有trametinib dimethyl sulfoxide，相當於0.5 毫克trametinib。

麥欣霓膜衣錠2毫克

每顆膜衣錠含有trametinib dimethyl sulfoxide，相當於2 毫克trametinib。

1.2 賦形劑

麥欣霓膜衣錠0.5毫克

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Hypromellose 2910

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Sodium lauryl sulfate

Colloidal silicon dioxide

Opadry Yellow 03B120006

麥欣霓膜衣錠2毫克

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Hypromellose 2910

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Sodium lauryl sulfate

Colloidal silicon dioxide

Opadry Pink YS-1-14762-A

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

麥欣霓膜衣錠0.5毫克

黃色、長橢圓形、雙凸膜衣錠，約為4.8 x 8.9 mm；一面刻「GS」字樣，另一面刻「TFC」字樣。

麥欣霓膜衣錠2毫克

粉紅色、圓形、雙凸膜衣錠，約為7.5 mm；一面刻「GS」字樣，另一面刻「HMJ」字樣。

2 適應症

黑色素瘤

Trametinib單一療法或與dabrafenib併用，可用於治療罹患發生BRAF V600突變且無法切除或有轉移現象之成人性黑色素瘤(請參閱第5節和第10節)。

在先前接受BRAF抑制劑療法時惡化的病人中，trametinib單一療法並未展現出臨床活性(請參閱第10節)。

黑色素瘤的輔助治療

Trametinib與dabrafenib併用，可用於治療BRAF V600突變且經完全切除後之第III期黑色素瘤病人的術後輔助治療。

非小細胞肺癌

Dabrafenib與trametinib併用，可用於治療BRAF V600突變之晚期非小細胞肺癌成人病人。

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Trametinib與dabrafenib併用，可用於治療BRAF V600E突變之無法切除或轉移性實體腫瘤的6歲以上兒童及成人病人，前述病人於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇。

使用限制

Trametinib不可用於治療結腸直腸癌病人，因為這類病人已知對BRAF抑制作用具先天抗藥性。

[本適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。]

3 用法及用量

3.1 用法用量

應由具使用抗癌藥品之經驗的合格醫師開始施行trametinib的治療並負責監視。

使用trametinib之前，病人必須先接受已確效的檢測方法，以確認腫瘤帶有BRAF突變(黑色素瘤及非小細胞肺癌為V600突變，實體腫瘤為V600E突變)。

給藥方式

Trametinib應搭配一整杯水，以口服方式使用。不可咀嚼或咬碎trametinib錠劑。Trametinib應於餐前至少1小時或餐後至少2小時，空腹服用。

建議trametinib的劑量應於每日大約同一時間服用。當trametinib和dabrafenib併用時，每天服用一次的trametinib應選擇固定在早上或晚上與dabrafenib同時服用。

若病人在服用trametinib後發生嘔吐的情形，不應重新服用該劑藥物，而應在下一劑排定的時間再服藥。

Trametinib與dabrafenib併用時的給藥注意事項請參閱dabrafenib仿單。

用量

Trametinib不論單一療法或與dabrafenib併用，於成人病人，建議劑量皆為2毫克每日一次。

Trametinib於體重26公斤以上之兒童病人的建議劑量以體重為準(表1)。體重低於26公斤之病人尚未確立建議劑量。

表1：6至17歲兒童病人之建議劑量(依體重調整)

體重	建議劑量
26至37公斤	每日一次口服1毫克(0.5毫克錠劑兩錠)
38至50公斤	每日一次口服1.5毫克(0.5毫克錠劑三錠)
51公斤以上	每日一次口服2毫克

Dabrafenib的建議用藥資訊，請參考dabrafenib處方資訊。

漏服藥物

如果漏服一劑trametinib，只有在距離下一次預定給藥時間還有超過12小時的情況下，方可服用該劑藥物。

當dabrafenib與trametinib併用時，若漏服一劑dabrafenib，只有在距離下一次dabrafenib服藥時間超過6小時的情況下，方可服用該劑dabrafenib。

治療持續期間

一般建議病人應持續接受trametinib的治療，直到病人無法再獲得效益或出現無法接受的毒性反應為止。針對黑色素瘤之輔助治療，病人應接受為期一年的治療，除非疾病復發或出現無法接受的毒性反應。

治療調整

處置不良反應時，可能需要調降劑量、暫停治療或停用治療(請參閱表2、表3和表4)。

若發生皮膚鱗狀上皮細胞癌(cuSCC)或新的原發性黑色素瘤不良反應時，不建議調整劑量(欲取得進一步資訊，請參閱dabrafenib仿單)。

建議的劑量階層降低方式如表2所示。不建議將trametinib的劑量調降至低於1毫克，每日一次。

表2：建議的劑量階層調降方式

劑量階層	Trametinib的劑量 作為單一療法或與dabrafenib併用	Dabrafenib劑量* 只有當與trametinib併用時
起始劑量	2毫克，每日一次	150毫克，每日兩次
第1次調降劑量	1.5 毫克，每日一次	100毫克，每日兩次
第2次調降劑量	1 毫克，每日一次	75毫克，每日兩次
第3次調降劑量 (僅限併用)	1 毫克，每日一次	50毫克，每日兩次
無論是作為單一療法或與dabrafenib併用時，都不建議將trametinib的劑量調降至低於1毫克，每日一次。合併使用時，不建議將dabrafenib劑量調降至低於50毫克每日兩次。		

*Dabrafenib單一療法的劑量及給藥方式，請參閱dabrafenib的仿單。

表3：針對發生不良反應的兒童病人(6至17歲)，Trametinib的建議調降劑量

採取措施	建議劑量		
	每日一次口服1毫克(0.5毫克錠劑兩錠)	每日一次口服1.5毫克(0.5毫克錠劑三錠)	每日一次口服2毫克
第一次調降劑量	每日一次口服0.5毫克	每日一次口服1毫克(0.5毫克錠劑兩錠)	每日一次口服1.5毫克(0.5毫克錠劑三錠)
第二次調降劑量	-	每日一次口服0.5毫克	每日一次口服1毫克(0.5毫克錠劑兩錠)
後續劑量調整	如無法耐受最多兩次trametinib調降劑量則永久停止用藥。		

建議的劑量調整方式如表4所示。當個別病人的不良反應獲得有效控制之後，可考慮按照和降低劑量時相同的步驟重新提高劑量。Trametinib的劑量不可超過2毫克每日一次。

表4：依任何不良事件(AE)之級別區分的劑量調整計畫(不包括發燒)

級別(CTC-AE)*	Trametinib的建議劑量調整方式 單一療法或與dabrafenib併用
第1級或第2級 (可耐受)	繼續治療並於臨床上必要時監測。
第2級(不可耐受) 或 第3級	暫停治療直到毒性反應變成第0到第1級為止，並於重新開始治療時調降一個劑量階層。
第4級	永久停用，或暫停治療直到第0到第1級為止，並於重新開始治療時調降一個劑量階層。
* 臨床不良事件的嚴重程度，是以常見不良事件評價標準(CTC-AE)第4.0版評定	

若以dabrafenib併用trametinib時發生治療相關毒性反應，則應同時降低兩種療法的劑量，或同時暫停或停用這兩種療法。只需調整兩種療法其中一種之劑量的例外狀況已詳述如下：這類狀況包括發燒、葡萄膜炎、RAS突變陽性之非皮膚惡性腫瘤、QT間期延長(主要與dabrafenib有關)、左心室射出分率(LEVF)降低、視網膜靜脈阻塞(RVO)、視網膜色素上皮剝離(RPED)及間質性肺病(ILD)/肺炎(主要與trametinib有關)。

適用於特定不良反應劑量調整之例外情形(只有其中一種藥物需要調整劑量)

發燒

當trametinib單獨使用或與dabrafenib併用且病人的體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 時，應中斷治療。如果再度發燒，在出現發燒症狀時中斷治療。應該給予解熱藥物，如ibuprofen或acetaminophen/paracetamol治療。若單用解熱藥物效果不佳則可考慮使用口服類固醇。病人應該接受感染症狀和徵兆的評估，並採取適當的治療(請參閱第5節)。病人發燒症狀解除24小時後，trametinib單獨使用或與dabrafenib併用，應以(1)相同劑量；(2)若有反覆發燒，或伴隨嚴重症狀包括脫水、低血壓或腎衰竭的情況，則以調降一個劑量階層重新開始trametinib治療，並同時給予適當的解熱藥物作為預防。

葡萄膜炎

若局部治療能有效控制眼部發炎，則不需要調整劑量。若葡萄膜炎對局部治療無反應，應暫時停止使用dabrafenib直到發炎症狀緩解，再以調降一個劑量階層重新開始dabrafenib治療。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib不須因此調整劑量(請參閱第5節)。

RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤

針對有RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤的病人，應將繼續治療的益處及風險納入考量。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib不須因此調整劑量。

QT間期延長

若於治療期間QTc間期超過500毫秒，應參照dabrafenib仿單(請參閱第3節)，調整dabrafenib劑量。當trametinib與dabrafenib併用時，trametinib的劑量不須因此調整。

左心室射出分率(LEVF)下降/左心室功能障礙

LVEF相較於基期的絕對下降量 $> 10\%$ 但無併發症狀，且射出分率低於該醫療機構正常值下限

(LLN)的病人，應暫停使用trametinib (請參閱第5節)。當trametinib與dabrafenib併用時，dabrafenib不須因此調整劑量。若LVEF復原，可重新開始trametinib的治療，但應調降一個劑量階層並施行仔細的監測(請參閱第5節)。

若病人發生第3或4級左心室心臟功能障礙或臨床上顯著之LVEF降低且未能於4週內復原，應永久停用trametinib (請參閱第5節)。

視網膜靜脈阻塞(RVO)和視網膜色素上皮剝離(RPED)

若病人在接受trametinib治療期間通報新發生的視覺障礙，例如中央視覺衰退、視力模糊或視力喪失，則建議及早由眼科醫師進行評估。在經診斷患有RVO的病人中，不論作為單一療法或與dabrafenib併用，皆應永久停用trametinib的治療。當trametinib與dabrafenib併用時，dabrafenib不須因此調整劑量。若診斷出RPED，請遵從下方表5中trametinib的劑量調整計畫(請參閱第5節)。

表5：發生RPED時，建議採行的trametinib劑量調整方式

第1級RPED	繼續治療，且每個月評估視網膜一次直到緩解為止。若RPED惡化，請遵從下方指示並暫停使用trametinib (最多3週)。
第2-3級RPED	暫停使用trametinib (最多3週)。
在3週內改善至第0 - 1級的 第2 - 3級RPED	以較低劑量(調降0.5 mg)重新啟用trametinib；若為每天服用trametinib 1 mg一次的病人，則停用trametinib。
在3週內未至少改善至第1 級的 第2 - 3級RPED	永久停用trametinib。

間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis)

針對疑似患有ILD或肺炎的病人，包括出現新的或漸進性肺部症狀和發現(含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸膜積水或浸潤)且尚待進一步臨床檢查的病人，請暫停使用trametinib。針對經診斷出治療相關ILD或肺炎的病人，請永久停用trametinib。當ILD或肺炎的病人併用trametinib與dabrafenib時，dabrafenib不須因此調整劑量。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

無需針對輕度或中度腎功能不全病人調整劑量(請參閱第11節)。目前沒有trametinib用於重度腎功能不全病人的資料；因此，無法決定是否需要調整起始劑量。重度腎功能不全病人使用trametinib時，不論作為單一療法或與dabrafenib併用，應特別謹慎。

肝功能不全

無需針對輕度肝功能不全的病人調整劑量。來自一項臨床藥理學研究目前可取得的數據指出，中度或重度肝功能不全病人對trametinib暴露量的影響有限(請參閱第11節)。中度或重度肝功能不全病人使用trametinib時，不論作為單一療法或與dabrafenib併用，應特別謹慎。

非高加索人病人

非高加索人病人使用trametinib的安全性和療效目前尚未確立。目前無資料。

老年人

無需針對>65歲的病人調整初始劑量。針對>65歲的病人，可能需要更高的劑量調整頻率(請參閱上方表1和表2) (請參閱第8節)。

兒童族群

Trametinib與dabrafenib併用用於6歲以下兒童病人的安全性及療效尚未確立。Trametinib單一療

法用於兒童族群病人的安全性及療效尚未確立。以幼齡動物所進行的試驗曾發現在成年動物中未曾觀察到的trametinib不良反應(請參閱第10.3節)。

4 禁忌

對第1節所列活性物質或任一賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

在開始trametinib和dabrafenib合併療法前，應詳閱dabrafenib之仿單。針對dabrafenib更詳盡的警語及注意事項，請參閱其仿單。

BRAF V600檢測

黑色素瘤為BRAF V600突變檢測陰性的病人使用trametinib的安全性及療效未曾被評估。

Trametinib單一療法相較於BRAF抑制劑

未曾在針對BRAF V600突變陽性無法切除或轉移性黑色素瘤病人進行的臨床試驗中，對trametinib單一療法與BRAF抑制劑進行比較。依據跨試驗比較的結果，整體存活期及無惡化存活期資料似乎在trametinib與BRAF抑制劑之間展現出相近的有效性；不過，整體反應率在接受trametinib治療的病人中，比接受BRAF抑制劑治療的病人來得低。

在曾經使用BRAF抑制劑時惡化的病人中，併用trametinib與dabrafenib

目前對曾使用BRAF抑制劑時惡化、後來併用trametinib與dabrafenib病人的相關資料有限。這些資料顯示併用療法的療效在這類病人中較低(請參閱第10節)。因此，針對上述先前曾接受BRAF抑制劑治療的族群，在以此併用療法治療前應先考慮其他治療選項。在接受BRAF抑制劑治療時惡化以後，各種療法的先後順序則尚未確立。

在腦部轉移病人中，併用dabrafenib與trametinib

過去未曾在BRAF V600突變陽性黑色素瘤已轉移至腦部的病人中，評估trametinib與dabrafenib併用療法的安全性及療效。

新的惡性腫瘤

當trametinib與dabrafenib併用時，有可能發生新的皮膚或非皮膚惡性腫瘤。

皮膚鱗狀上皮細胞癌 (cuSCC)

在使用trametinib與dabrafenib併用治療的病人中，曾有發生cuSCC的病例報告(包括角化棘皮瘤(keratoacanthoma))。對發生cuSCC的病例，可以手術切除方式處理，且不須調整治療劑量。請參閱dabrafenib仿單(第5節)。

新發生的原發性黑色素瘤

在使用trametinib與dabrafenib併用治療的病人中，曾有出現新發生之原發性黑色素瘤的病例。這些病例都以手術切除的方式處理，且不須調整治療劑量。請參閱dabrafenib仿單(第5節)。

非皮膚性續發性/復發性惡性腫瘤

依據相關作用機制，在RAS突變存在的情況下，使用dabrafenib治療可能會導致發生非皮膚性惡性腫瘤的風險升高。當trametinib與dabrafenib合併使用時，請參閱dabrafenib仿單(第5節)。對於發生RAS突變陽性之惡性腫瘤病人，當trametinib與dabrafenib合併使用時，trametinib不須因此調整劑量。

出血

使用trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人曾發生出血事件，包括重大出血事件及致命性出血(請參閱第8節)。不過大多數出血事件都是輕度事件。以trametinib併用dabrafenib時，在MEK115306號試驗中有1% (3/209)的病人發生致命性顱內出血，在

MEK116513號試驗中則有<1% (3/350)的病人發生。在黑色素瘤輔助治療的第III期試驗中，未出現致死出血事件。在兩項併用trametinib和dabrafenib的試驗中，首次發生出血事件前所經時間中位數都是94天。由於臨床試驗排除了罹患不穩定型和/或症狀性腦部轉移或血小板低下(<75,000)的病人，因此上述事件發生的可能性尚未確立。出血風險可能因併用抗血小板或抗凝血療法而上升。如果發生出血事件，應於臨床上必要時治療病人。

LVEF下降/左心室功能障礙

使用trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人曾發生因trametinib導致LVEF下降的事件(請參閱第8節)。在臨床試驗中，首次發生左心室功能障礙、心臟衰竭及LVEF下降前所經時間的中位數，係介於2到5個月之間。

在左心室功能障礙病人中使用trametinib時，應特別謹慎。罹患左心室功能障礙、紐約心臟學會第II、III或IV級心臟衰竭、過去6個月內發生急性冠狀動脈症候群、罹患臨床上重大且未受控制的心律不整，以及罹患未受控制之高血壓的病人都已自臨床試驗中排除；因此，在上述族群中使用的安全性不明。針對所有病人，都應在開始施行trametinib療法前、開始施行治療的一個月後評估LVEF，接著於治療期間約每三個月評估LVEF一次(劑量調整相關資訊請參閱第3節)。

在接受trametinib併用dabrafenib的病人中，曾偶爾通報發生因心肌炎引起的嚴重急性左心室功能障礙。在停止治療後觀察到完全恢復。若病人發生新增或惡化之心臟徵象或症狀，醫師應留意是否可能為心肌炎。

發燒

在trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的臨床試驗中，曾通報發燒案例(請參閱第8節)。發燒的發生率及嚴重度會因為合併用藥而上升(請參閱dabrafenib仿單第5節)。在以trametinib併用dabrafenib的病人中，發熱可能伴隨嚴重寒顫、脫水及低血壓，在部分案例中可能引起急性腎功能不全。

在trametinib單一療法及dabrafenib與trametinib合併使用時，如果病人體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 應中斷治療(請參閱第10節)。如果再度發燒，在出現發燒症狀時中斷治療。應給予解熱藥物如ibuprofen或acetaminophen/paracetamol，針對解熱藥物效果不佳的案例，可考慮使用口服類固醇。應評估病人是否出現感染的徵兆與症狀。一旦燒退之後即可重新開始療程。如果發燒伴有其他嚴重的徵兆或症狀，一旦燒退且臨床狀況適合，應以較低的劑量重新開始治療(請參閱第3節)。

高血壓

在原先罹患或未罹患高血壓的病人中，以trametinib作為單一療法及以trametinib併用dabrafenib曾通報出血壓上升的案例(請參閱第8節)。若以trametinib進行治療，基期時應測量血壓並於治療期間監測血壓，同時視情況以標準療法控制高血壓。

間質性肺病(ILD)/肺炎

在一個第III期試驗中，接受trametinib單一療法治療的病人中有2.4% (5/211)發生ILD或肺炎；這五名病人全都需要住院。首次發生ILD或肺炎前所經時間中位數為160天(範圍：60到172天)。在MEK115306號和MEK116513號試驗中，以trametinib併用dabrafenib的病人中分別有<1% (2/209)和1% (4/350)發生肺炎或ILD (請參閱第8節)。

針對疑似患有ILD或肺炎的病人，包括身上出現新的或漸進性肺部症狀和觀察發現(含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸膜積水或浸潤)且尚待進一步臨床檢查的病人，應暫停使用trametinib。針對經診斷出治療相關ILD或肺炎的病人，應永久停用trametinib (請參閱第3節)。若trametinib正與dabrafenib併用，則可以相同劑量繼續施行dabrafenib的治療。

視覺障礙

使用trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib可能會併發視覺障礙的疾病(包括RPED和RVO)。過去在trametinib的臨床試驗中，曾通報出視力模糊、視力減退及其他視覺現象等症狀(請

參閱第8節)。在臨床試驗中，以trametinib併用dabrafenib的病人中亦曾通報葡萄膜炎和虹膜睫狀體炎的案例。

有RVO病史的病人，不建議使用trametinib。在有RVO前置因子(包括未受控制之青光眼或高眼壓、未受控制之高血壓、未受控制之糖尿病，或高黏滯性或高凝固性症候群之病史)的受試者中，trametinib的安全性尚未確立。

若病人在接受trametinib治療期間任何時間點上通報新發生的視覺障礙，例如中央視覺衰退、視力模糊或視力喪失，則建議及早由眼科醫師進行評估。若診斷出RPED，請遵從表3的劑量調整計畫(請參閱第3節)。若診斷出葡萄膜炎，請參閱dabrafenib的仿單第5節。在診斷出RVO的病人中，應永久停用trametinib的治療。與trametinib併用時，於診斷出RVO或RPED後，無需調整dabrafenib的劑量。與dabrafenib併用時，於診斷出葡萄膜炎後，無需調整trametinib的劑量。

皮疹

觀察到皮疹的病人比例，在接受trametinib單一療法試驗中約為60%，而在trametinib和dabrafenib併用療法試驗MEK115306和MEK116513中則約為25% (請參閱第8節)。這些案例大多為第1或2級反應，而且不需要任何暫停給藥或調降劑量的措施。

嚴重皮膚不良反應(Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

在接受trametinib和dabrafenib合併治療的病人中，曾有通報嚴重皮膚不良反應的案例，包括史蒂芬強生症候群、伴隨全身性症狀的嗜酸性球增多(drug reaction with eosinophilia and systemetic symptoms, DRESS)等可能致命的不良反應。在開始療程前，應讓病人了解相關徵兆，並小心監控皮膚反應。若有任何疑似SCARs症狀出現，應立刻停用trametinib和dabrafenib。

高血糖

在臨床試驗中，具有糖尿病病史的病人接受trametinib合併dabrafenib治療後，其中約有 15%病人需要更強效的降血糖治療，約 2% 的病人發生 3 級和 4 級高血糖。先前曾有過有糖尿病或高血糖病史者，在開始接受trametinib時以及臨床需要時，應監測血中葡萄糖數值。根據臨床實務開始使用或調整降血糖藥物。

橫紋肌溶解症

在接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾通報橫紋肌溶解症的案例(請參閱第8節)。在部分案例中，病人能夠繼續使用trametinib。較嚴重的案例曾需要住院、暫時或永久停用trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib。若出現橫紋肌溶解症的徵象或症狀，則有必要進行適當的臨床評估，並於必要時加以治療。

腎衰竭

在臨床試驗中以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾發現腎衰竭的案例。請參閱dabrafenib的仿單 (第5節)。

胰臟炎

在臨床試驗中以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾通報胰臟炎的案例。請參閱dabrafenib的仿單 (第5節)。

QT間期延長

若治療期間QTc超過500毫秒，請參閱dabrafenib的仿單第5節。

肝臟相關事件

在接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的臨床試驗中，曾通報肝臟相關不良事件(請參閱第8節)。針對接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人，一般建議每四週監測肝功能一次，直到開始接受trametinib療法的6個月後為止。其後可於臨床上必要時繼續進行肝臟監測。

肝功能不全

由於代謝和膽汁排泄是trametinib的主要排除途徑，因此應謹慎使用trametinib於中度至重度肝功能不全病人(請參閱第3節和第11節)。

靜脈栓塞(VTE)/深層靜脈血栓(DVT)/肺栓塞(PE)

接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib時，可能發生肺栓塞(PE)或深層靜脈血栓(DVT)等靜脈栓塞。若病人身上出現肺栓塞或深層靜脈血栓的症狀，例如呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹，則病人應立即就醫。若發生危及性命的肺栓塞，請永久停用trametinib。

胃腸異常

接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人，曾有通報結腸炎和胃腸穿孔的案例，包括最終死亡的案例(請參閱第8節)。給予有胃腸穿孔危險因子(包括憩室炎病史、轉移至胃腸道，以及併用已知有胃腸穿孔風險的藥物)的病人trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib時，應特別謹慎。

噬血性淋巴組織球增生症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

在上市後經驗中，已觀察到trametinib和dabrafenib合併使用時出現HLH。如果懷疑HLH，則應中斷療程。如果確認HLH，應停止療程並開始HLH的治療。

5.3 操作機械能力

Trametinib對於駕駛及機械操作能力有輕微的影響。考量病人從事需要判斷、運動和認知技能之任務的能力時，應注意病人的臨床狀況及不良反應資料。應向病人告知可能發生疲累、頭暈或眼部問題，進而對上述活動造成影響。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

並無針對懷孕婦女之適當且具有良好對照的trametinib研究。動物試驗已證實具生殖毒性(請參閱第10.3節)。Trametinib不得施用於孕婦或哺乳中的母親。若在懷孕期間使用trametinib，或若病人在服用trametinib期間懷孕，應告知病人此藥物對胎兒的潛在危害。

6.2 哺乳

並不清楚trametinib是否會分泌至人類乳汁。由於許多藥品會分泌至人類的乳汁，因此無法排除此藥對哺乳嬰兒帶來的風險。應先考量哺乳對幼童的效益以及治療對女性的效益，再決定是否應中斷哺乳或停用trametinib。

6.3 有生育能力的女性與男性

具生育能力之女性/女性避孕

建議具生育能力的女性病人，在trametinib治療期間及治療結束後4個月內採取高度有效的避孕措施。

目前並不清楚荷爾蒙避孕藥是否會受trametinib影響。為了避免懷孕，建議使用荷爾蒙避孕法的女性病人在trametinib治療期間使用額外或替代的避孕法，並至少持續到停藥後16週。

當trametinib與dabrafenib併用時，dabrafenib可能會降低荷爾蒙避孕藥的效果，因此應採用替代的避孕方法，如屏障避孕法。如欲取得進一步資訊，請參閱dabrafenib仿單。

男性避孕

有懷孕中、可能懷孕或正值生育年齡女性性伴侶的男性病人(包括已接受結紮手術者)，應在接受Mekinist單一治療或與Tafinlar合併療法期間採取避孕措施，停藥後也應持續避孕至少16週。

生育力

目前並無相關的人體資料。未在動物身上進行生育力試驗，但曾觀察到此藥對女性生殖器官產生

不良反應(請參閱第10.3節)。Trametinib可能損害人類的生育力。

併用trametinib與dabrafenib的男性

過去曾在投予dabrafenib的動物身上觀察到對精子形成的影響。應向併用trametinib與dabrafenib的男性病人告知可能有精子形成能力減弱(可能為不可逆)的潛在風險。如欲取得進一步資訊，請參閱dabrafenib的仿單。

6.4 小兒

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Trametinib與dabrafenib併用治療6歲以上、體重至少26公斤之兒童病人的安全性和有效性是根據成人資料和兒童試驗X2101的資料而確立。在試驗X2101中，C部分和D部分共納入48位病人(1至17歲)，其腫瘤類型如下：LGG (n = 34)、HGG (n = 2)、LCH (n = 11) 和青少年黃色肉芽腫性腎盂腎炎(n = 1)。

Trametinib與dabrafenib併用用於6歲以下兒童病人的安全性及療效尚未確立。Trametinib單一療法用於兒童族群病人的安全性及療效尚未確立。以幼齡動物所進行的試驗曾發現在成年動物中未曾觀察到的trametinib不良反應。

6.6 肝功能不全

無需針對輕度肝功能不全的病人調整劑量(請參閱第11節)。針對中度或重度肝功能不全病人，應謹慎使用trametinib (請參閱第3節和第5節)。

6.7 腎功能不全

無需針對輕度或中度腎功能不全病人調整劑量(請參閱第11節)。針對重度腎功能不全病人，應謹慎使用trametinib (請參閱第3節和第5節)。

7 交互作用

其他藥品對trametinib的影響

由於trametinib主要透過由水解酵素(例如羧酸酯酶)媒介的脫乙酰作用代謝，因此其藥物動力學特性不太可能因為代謝交互作用而受到其他藥物影響(請參閱第11節)。透過上述水解酵素產生的藥物間交互作用並非不可能發生，而且可能影響trametinib的暴露量。

Trametinib是排出轉運蛋白P-gp的體外受質。由於無法排除肝臟P-gp受到強力抑制時導致trametinib濃度上升的可能性，因此以trametinib併用屬於P-gp強效抑制劑的藥品(例如verapamil、cyclosporine、ritonavir、quinidine、itraconazole)時，應特別謹慎。

Trametinib對其他藥品的影響

依據體外和體內資料，trametinib不太可能透過與CYP酵素或轉運蛋白之間的交互作用，顯著影響其他藥品的藥物動力學特性(請參閱第11節)。Trametinib可能導致腸道內的BCRP受質(例如pitavastatin)受到抑制；若錯開這類藥物與trametinib的給藥時間(相隔2小時)，則可盡量減少上述現象。

與dabrafenib併用

當trametinib與dabrafenib併用時，關於交互作用的資訊請參閱dabrafenib仿單的第5節和第7節。

食物對trametinib的影響

由於食物會影響trametinib的吸收，因此給予病人trametinib時，應於餐前至少一小時或餐後至少兩小時服用(請參閱第3和11節)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

新的惡性腫瘤

以trametinib併用dabrafenib時，可能出現新的皮膚與非皮膚惡性腫瘤。請參閱dabrafenib的仿單。

出血

使用trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人曾有出血事件發生，包括重大出血及致命性出血。不過大多數出血事件都是輕度事件。在彙整後之安全性族群中，以trametinib併用dabrafenib的病人有1% (8/641)發生致命性顱內出血。以trametinib併用dabrafenib時，第一次出血事件發生時間之中位數在黑色素瘤第III期試驗中為94天，在曾接受抗癌治療的非小細胞肺癌病人之試驗中為75天。

出血風險可能因併用抗血小板或抗凝血療法而上升。如果發生出血事件，應給予病人臨床上必要之治療 (請參閱第5節)。

LVEF下降/左心室功能障礙

曾有trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib導致LVEF下降的案例。在臨床試驗中，首次發生左心室功能障礙、心臟衰竭及LVEF下降前所經時間的中位數，係介於2到5個月之間。在彙整後之安全性族群中，以trametinib併用dabrafenib的病人中曾有6到8%通報LVEF的下降；多數案例沒有症狀且為可逆反應。Trametinib的臨床試驗並未納入LVEF低於該醫療機構正常值下限的病人。在左心室功能障礙病人中使用trametinib時，應特別謹慎(請參閱第3和5節)。

發燒

在trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib臨床試驗中，曾通報發燒案例。不過，發燒的發生率及嚴重度會因為合併用藥而上升。請參閱dabrafenib仿單的第5節和第8節。

肝臟相關事件

在trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的臨床試驗中，曾通報肝臟不良事件。最常見的肝臟不良事件為ALT和AST上升，而多數為第1級或第2級。在trametinib單一療法，這些肝臟相關不良事件有超過90%是發生在治療最初6個月內。過去曾在每四週進行一次監測的臨床試驗中偵測到肝臟相關事件。針對接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人，一般建議每四週監測肝功能一次，持續6個月。其後可於臨床上必要時繼續進行肝臟監測(請參閱第5節)。

高血壓

在原先罹患或未罹患高血壓的病人中，以trametinib作為單一療法及以trametinib併用dabrafenib時曾通報血壓上升。基期時應測量血壓並於治療期間監測血壓，同時視情況以標準療法控制高血壓(請參閱第5節)。

間質性肺病/肺炎

接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib治療的病人，可能發生ILD或肺炎。針對疑似患有ILD或肺炎的病人，包括身上出現新的或漸進性肺部症狀和觀察發現(含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸膜積水或浸潤)且尚待進一步臨床檢查的病人，應暫停使用trametinib。針對經診斷出治療相關ILD或肺炎的病人，應永久停用trametinib (請參閱第3節和第5節)。

視覺障礙

使用trametinib時，曾觀察到會併發視覺障礙的疾病(包括RPED和RVO)。在trametinib的臨床試驗中，曾通報出視力模糊、視力減退及其他視覺障礙等症狀(請參閱第3節和第5節)。

皮疹

觀察到皮疹的病人比例，在接受trametinib單一療法的病人中約為60%，而在trametinib和dabrafenib併用療法之彙整後安全性族群則約為25%。這些案例大多為第1級或第2級反應，而且不需要任何暫停給藥或調降劑量的措施(請參閱第3節與第5節)。

橫紋肌溶解症

在接受trametinib單一療法及以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾通報出橫紋肌溶解症的案例。若出現橫紋肌溶解症的徵象或症狀，則有必要進行適當的臨床評估，並於必要時加以治療(請參閱第5節)。

腎衰竭

在臨床試驗中以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾發現腎衰竭的案例。請參閱dabrafenib的仿單(第5節)。

胰臟炎

在臨床試驗中以trametinib併用dabrafenib的病人中，曾通報胰臟炎的案例。請參閱dabrafenib的仿單(第5節)。

特殊族群

老年族群

在對無法切除或轉移性黑色素瘤病人施用trametinib的第III期試驗中(n = 211)，49名病人(23%)年齡≥ 65歲，而有9名病人(4%)年齡≥ 75歲。發生不良事件(AE)和嚴重不良事件(SAE)的受試者比例，在< 65歲和≥ 65歲的受試者中相近。相較於< 65歲者，≥ 65歲的病人比較可能發生導致藥品永久停用、調降劑量及暫停用藥的AE。

在trametinib併用dabrafenib的彙整後安全性族群(n=641)中，180位病人(28%)年齡≥65歲，50位病人(8%)年齡≥75歲。在兩項試驗中，發生不良反應的病人比例在<65歲與≥65歲者之間相似。相較於<65歲的病人，≥65歲的病人發生嚴重不良反應，或因不良反應導致永久性停藥、劑量減低或暫時停藥的可能性較高。

兒童族群

在兒童安全性彙整資料中發現，體重增加的藥物不良反應發生率為15.2% (極常見)。171名病人中，有51名病人(29.8%)較基線值增加了≥2 BMI年齡百分比級別。

8.2 臨床試驗經驗

安全性概況摘要

Trametinib單一療法的安全性，曾在MEK1114267、MEK1113583及MEK111054試驗中，共329名接受trametinib 2毫克每日一次治療的BRAF V600突變且無法切除或轉移性黑色素瘤病人組成的彙整後安全性族群中進行評估。在這些病人中，有211名病人曾在一項隨機、開放標示第III期試驗MEK114267(METRIC)中以trametinib治療BRAF V600突變型黑色素瘤(請參閱第10節)。

Trametinib最常見的不良反應(≥ 20%)包括皮疹、腹瀉、疲累、周邊水腫、噁心及痤瘡樣皮膚炎。

Trametinib併用dabrafenib的安全性，曾在641位接受trametinib 2毫克每天一次和dabrafenib 150毫克每天兩次的BRAF V600突變且無法切除或轉移性黑色素瘤和晚期非小細胞肺癌病人組成的彙整後安全性族群中接受評估。在這些病人中，559位在兩項隨機分配第III期試驗

MEK115306 (COMBI-d) 和 MEK116513 (COMBI-v) 中為 BRAF V600 突變黑色素瘤接受併用治療，82 位在一項多世代、非隨機分配第II期試驗 BRF113928 中為 BRAF V600 突變 NSCLC 接受併用治療 (請參閱第10節)。Trametinib併用dabrafenib最常見的不良反應(≥ 20%)包括：發燒、噁心、腹瀉、疲倦、寒顫、頭痛、嘔吐、關節痛、高血壓、紅疹及咳嗽。

不良反應之表列摘要

所通報的不良反應依MedDRA身體系統器官類別及發生頻率分列如下。

發生頻率的分類係採用以下慣例：

極常見 ≥1/10

常見 ≥1/100到<1/10

少見 $\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$
 罕見 $\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$
 不明 (無法以現有資料估算)。

分派類別時，是以臨床試驗資料中的絕對發生率為依據。各頻率類別中的不良反應由最嚴重者依序排列至最不嚴重者。

表6：在彙整後安全性族群(n = 329)中，接受trametinib治療的病人所發生的不良反應

系統器官類別	頻率(所有級別)	不良反應
感染與寄生蟲感染	常見	毛囊炎
		甲溝炎
		蜂窩性組織炎
		膿皰性皮疹
血液與淋巴系統異常	常見	貧血
免疫系統異常	常見	過敏 ^a
代謝與營養異常	常見	脫水
眼部異常	常見	視力模糊
		眼眶周圍水腫
		視覺障礙
	少見	脈絡膜視網膜病變
		視神經乳突水腫
		視網膜剝離
		視網膜靜脈阻塞
	心臟異常	常見
射出分率下降		
心搏過慢		
少見		心臟衰竭
血管性異常	極常見	高血壓
		出血 ^b
	常見	淋巴水腫
呼吸道、胸廓與縱膈異常	極常見	咳嗽
		呼吸困難

		常見	肺炎(pneumonitis)
		少見	間質性肺病
胃腸異常	極常見		腹瀉
			噁心
			嘔吐
			便秘
			腹痛
			口乾
	常見		口腔炎
	少見		胃腸穿孔
			結腸炎
皮膚和皮下組織異常	極常見		皮疹
			痤瘡樣皮膚炎
			皮膚乾燥
			皮膚搔癢
			掉髮
	常見		紅斑
			掌足紅腫疼痛症候群
			皮膚的裂縫
			皮膚龜裂
肌肉骨骼與結締組織異常	少見		橫紋肌溶解症
全身症狀與注射部位症狀	極常見		疲倦
			週邊水腫
			發熱
	常見		臉部水腫
			黏膜發炎
			無力
檢驗異常	極常見		天門冬胺酸轉胺酶增加

	常見	丙胺酸轉胺酶增加
		血中鹼性磷酸酶增加
		血液中肌酸酐磷酸激酶增加
		心跳速率下降
a 可能表現出發燒、皮疹、肝臟轉胺酶增加以及視覺障礙等症狀。		
b 事件包括但不限於：流鼻血、便血、牙齦出血、血尿，以及直腸、痔瘡、胃、陰道、結膜、顱內和術後出血。		

表7：在彙整後安全性族群(n=641)中，接受trametinib與dabrafenib合併療法的無法切除或轉移性黑色素瘤以及晚期非小細胞肺癌中所發生的不良反應

系統器官類別	發生頻率(所有級別)	不良反應Adverse Reactions
感染與寄生蟲感染	極常見	泌尿道感染
		咽喉炎
	常見	蜂窩性組織炎
		毛囊炎
		甲溝炎
良性、惡性及性質未定的腫瘤(包括囊腫與息肉)	常見	膿皰性皮疹
		表皮鱗狀細胞癌 ^b
		乳突瘤 ^c
	少見	脂漏性角化症
		新發生的原發性黑色素瘤
血液及淋巴系統異常	常見	軟組織瘤(皮贅)
		嗜中性球減少
		貧血
		血小板減少
免疫系統異常	少見	淋巴球減少
		藥物過敏反應
代謝與營養異常	極常見	食慾降低
		脫水
		低血鈉症

		常見	低磷酸鹽血症
			高血糖
	神經系統異常	極常見	頭痛
			暈眩
	眼睛異常	常見	視力模糊
			視力受損
		少見	脈絡膜視網膜病變
			葡萄膜炎
			視網膜剝離
			眼球周邊水腫
	心臟異常	常見	射出分率下降
		不常見	心搏徐緩
		未知	心肌炎
	血管異常	極常見	高血壓
			出血 ^d
		常見	低血壓
			淋巴水腫 ^a
	呼吸道、胸腔與縱膈異常	極常見	咳嗽
		常見	呼吸困難
			肺炎
	胃腸道異常	極常見	腹痛
			便秘
			腹瀉
			噁心
			嘔吐
		常見	口乾
			口腔炎
			胰臟炎

		少見	胃腸穿孔
			結腸炎
	肝膽異常	極常見	丙胺酸轉胺酶上升(ALT)
			天門冬胺酸轉胺酶上升 (AST)
		常見	血中鹼性磷酸酶上升
			γ - 麩胺醯轉化酶上升
			血中肌酸酐磷酸激酶上升
	皮膚與皮下組織異常 ^e	極常見	皮膚乾燥
			搔癢
			紅疹
			紅斑
		常見	痤瘡性皮膚炎
			日光性角化症
			夜間盜汗
			過度角化
			禿髮
			掌足紅腫疼痛症候群 (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
			皮膚損傷
			多汗症
			脂膜炎
			皮膚龜裂
			光敏感性反應 ^f
	肌肉骨骼與結締組織異常	極常見	關節痛
			肌痛
			四肢疼痛
			肌肉痙攣
	腎臟與泌尿系統異常	常見	腎衰竭 ^a

	少見	腎炎
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	疲倦
		發冷
		無力
		周邊水腫
		發燒
	常見	黏膜發炎
		類流感疾病
		臉部水腫

^a MEK116513和MEK115306的安全性摘要大致相似，除了以下例外：(1) 下述不良反應在MEK116513比在MEK115306中常見：肌肉痙攣(極常見)、腎衰竭及淋巴水腫(常見)、急性腎衰竭(少見)；(2)下述不良反應只有在MEK116513中有發生：心臟衰竭、左心室功能異常、間質性肺病、橫紋肌溶解症 (少見)。

^b cuSCC：皮膚的SCC、原位SCC(鮑恩式症，Bowen’s disease)及角化棘皮瘤。

^c 乳突狀瘤、皮膚乳突狀瘤

^d 各部位出血，包括顱內出血及致命性出血。

^e 角化症包含過度角化，光化性角化症，脂漏性角化症，角化症。

^f 上市後通報也有光敏感的案例。

有腦轉移的黑色素瘤病人

在BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB)所觀察到，有腦轉移的黑色素瘤病人的安全性資料，與Mekinist併用Tafinlar用於治療轉移性、無法切除之黑色素瘤病人的安全性資訊一致。

不良反應大多為可處置的。整體而言，有10%的受試者因不良反應永久停藥。

在21%的受試者身上有觀察到出血不良反應，其中大多都有復原。BRF117277試驗中觀察到的出血事件與本產品已知的安全性資訊一致。

有一位病人發生顱內腫瘤出血的致死嚴重不良反應。主要死因與癌症、疾病進程及黑色素瘤併發症有關。

黑色素瘤的輔助治療

Mekinist併用Tafinlar

Mekinist併用Tafinlar的安全性，曾在一項第III期、隨機分配、雙盲的試驗進行評估。試驗中比較Mekinist併用Tafinlar，相較於兩種安慰劑，做為BRAF V600突變陽性的第III期黑色素瘤病人、在手術切除後做為輔助治療的情形(請參閱臨床試驗)。

在Mekinist 2 mg每日一次和Tafinlar 150 mg每日兩次的治療組中，最常見的不良反應(≥ 20%)為發熱、疲倦、噁心、頭痛、皮疹、發冷、腹瀉、嘔吐、關節痛和肌痛。

表8列出試驗BRF115532 (COMBI-AD)內，Mekinist和Tafinlar併用組的藥物不良反應，包含全部級別、發生率≥ 10%的不良反應，或第3和第4級、發生率≥ 2%的藥物不良反應，或是具有醫療重

要性的不良事件。

藥物不良反應依據國際醫學用語詞典(MedDRA)系統器官分類列出。在各系統器官分類中，藥物不良反應依發生頻率排序，並優先列出最常發生的藥物不良反應。此外，各藥物不良反應的相關發生率類別乃根據下列規定(國際醫學組織委員會[CIOMS III])進行分類：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、極罕見($< 1/10,000$)。

表8：黑色素瘤輔助治療 - Mekinist和Tafinlar併用組相較於安慰劑組的藥物不良反應

藥物不良反應	Mekinist併用Tafinlar N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組・所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
感染與寄生蟲感染					
鼻咽炎 ¹⁾	12	<1	12	NR	極常見
血液與淋巴系統異常					
嗜中性白血球減少症 ²⁾	10	5	<1	NR	極常見
代謝與營養異常					
食慾下降	11	<1	6	NR	極常見
神經系統異常					
頭痛 ³⁾	39	1	24	NR	極常見
頭暈 ⁴⁾	11	<1	10	NR	極常見
眼部異常					
葡萄膜炎	1	<1	<1	NR	常見
脈絡膜視網膜病變 ⁵⁾	1	<1	<1	NR	常見
視網膜剝離 ⁶⁾	1	<1	<1	NR	常見
血管性異常					
出血 ⁷⁾	15	<1	4	<1	極常見
高血壓 ⁸⁾	11	6	8	2	極常見
呼吸道、胸廓與縱膈異常					
咳嗽 ⁹⁾	17	NR	8	NR	極常見
胃腸異常					
噁心	40	<1	20	NR	極常見

藥物不良反應	Mekinist併用Tafinlar N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組・所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
腹瀉	33	<1	15	<1	極常見
嘔吐	28	<1	10	NR	極常見
腹痛 ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	極常見
便秘	12	NR	6	NR	極常見
皮膚與皮下組織症狀					
皮疹 ¹¹⁾	37	<1	16	<1	極常見
皮膚乾燥 ¹²⁾	14	NR	9	NR	極常見
痤瘡性皮膚炎	12	<1	2	NR	極常見
紅斑 ¹³⁾	12	NR	3	NR	極常見
搔癢 ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	極常見
掌蹠紅斑觸痛症候群	6	<1	1	<1	常見
肌肉骨骼與結締組織異常					
關節痛	28	<1	14	NR	極常見
肌痛 ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	極常見
四肢疼痛	14	<1	9	NR	極常見
肌肉痙攣 ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	極常見
橫紋肌溶解症	<1	<1	NR	NR	不常見
腎臟與泌尿道異常					
腎衰竭	<1	NR	NR	NR	不常見
全身性異常與注射部位異常					
發燒 ¹⁷⁾	63	5	11	<1	極常見
疲倦 ¹⁸⁾	59	5	37	<1	極常見
發冷	37	1	4	NR	極常見
周邊水腫 ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	極常見
類流感疾病	15	<1	7	NR	極常見

藥物不良反應	Mekinist併用Tafinlar N=435 %		安慰劑 N=432 %		頻率分類 (併用組・所有級別)
	所有級別	第3/4級	所有級別	第3/4級	
診察異常					
丙胺酸轉胺酶升高 ²⁰⁾	17	4	2	<1	極常見
天冬胺酸轉胺酶升高 ²¹⁾	16	4	2	<1	極常見
鹼性磷酸酶升高	7	<1	<1	<1	常見
射出分率下降	5	NR	2	<1	常見
1) 鼻咽炎亦包含咽炎。 2) 嗜中性球減少症亦包含嗜中性白血球減少症合併發燒，以及嗜中性球計數減少情形符合嗜中性球減少症標準的病例。 3) 頭痛亦包含緊張性頭痛。 4) 頭暈亦包含眩暈。 5) 脈絡膜視網膜病變亦包含脈絡膜視網膜異常。 6) 視網膜剝離亦包含黃斑部視網膜色素上皮細胞剝離和視網膜色素上皮細胞剝離。 7) 出血包含完整條列的上百項出血事件術語。 8) 高血壓亦包含高血壓危象。 9) 咳嗽亦包含有痰咳嗽。 10) 腹痛亦包含上腹痛和下腹痛。 11) 皮疹亦包含斑丘疹、斑狀皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、丘疹、搔癢性皮疹、結節性皮疹、水泡型皮疹和皮疹膿胞。 12) 皮膚乾燥亦包含乾燥症和乾皮症。 13) 紅斑亦包含全身性紅斑。 14) 搔癢亦包含全身性搔癢和生殖器官搔癢。 15) 肌痛亦包含肌肉骨骼疼痛和肌肉骨骼胸痛。 16) 肌肉痙攣亦包含肌肉骨骼僵硬。 17) 發燒亦包含體溫過高。 18) 疲倦亦包含虛弱和不適。 19) 周邊水腫亦包含周邊腫脹。 20) 丙胺酸轉胺酶升高亦包含肝臟酵素升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常，和血清胺基轉移酶升高。 21) 天冬胺酸轉胺酶升高亦包含肝臟酵素增升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常，和血清胺基轉移酶升高。 NR：未通報					

BRAF V600E突變之晚期癌症
BRF117019試驗

在一項針對患有BRAF V600E突變癌症之成人病人的多群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗中，評估trametinib與dabrafenib併用的安全性(BRF117019試驗)。試驗共納入206位病人，其中36位納入ATC群組，105位納入特定實體腫瘤群組，而65位則納入其他惡性腫瘤群組。病人口服接受trametinib 2 mg每天1次及口服dabrafenib 150 mg每天2次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。

在這206位病人中，101位(49%)使用trametinib ≥ 1 年，以及103位(50%)使用dabrafenib ≥ 1 年。年齡中位數為60歲(範圍：18至89歲)；56%的病人為男性；79%為白種人；34%基期時的ECOG體能狀態為0及60%的ECOG體能狀態為1。

接受trametinib併用dabrafenib治療的病人中，有45%病人曾發生嚴重不良反應。> 5%的病人發生之嚴重不良反應包括發燒(11%)和肺炎(6%)。接受trametinib併用dabrafenib治療的病人中，有3.9%病人曾發生致命性不良反應。> 1%的病人發生致命性不良反應包括敗血症(1.9%)。13%病人因不良反應而永久停止治療。> 1%的病人出現導致永久停止治療的不良反應包括噁心(1.5%)。

55%病人由於不良反應而導致中斷劑量。導致>5%的病人須中斷劑量之不良反應包括發燒(22%)、發冷(9%)、疲勞(6%)、嗜中性白血球減少(6%)和噁心(5%)。

44%病人由於不良反應而導致調降劑量。導致>5%病人須調降劑量之不良反應包括發燒(18%)、發冷(8%)和疲勞(6%)。

最常見($\geq 20\%$)之不良反應，包括實驗室檢測值異常，列於表9和表10。

試驗BRF117019中的不良反應彙整於表9。

表9：試驗BRF117019中接受Trametinib併用Dabrafenib治療的成人病人所發生之不良反應($\geq 20\%$)

不良反應	Trametinib併用Dabrafenib ^a (樣本數 = 206)	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
一般性		
發燒	55	4.9
疲倦 ^b	50	5
發冷	30	0.5
周邊水腫 ^c	22	0
胃腸道		
噁心	40	1.5
便秘	27	0
嘔吐	27	1.5
腹瀉	26	2.9
皮膚		

皮疹 ^d	40	2.4
神經系統		
頭痛	30	1.5
血管性異常		
出血 ^e	29	4.4
呼吸		
咳嗽 ^f	29	0
肌肉骨骼和結締組織		
肌痛 ^g	24	0.5
關節痛	23	0.5

a 美國國家癌症研究所(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE)版本4.0

b 包括疲倦、無力和不適。

c 包括周邊水腫和周邊腫脹。

d 包括皮疹、班丘疹、紅疹、膿皰性皮疹和丘疹。

e 包括鼻出血、血尿、挫傷、血腫、咳血、結膜出血、便血、直腸出血、痔瘡出血、黑便、紫斑、眼挫傷、眼出血、胃出血、牙齦出血、嘔血、顱內出血、出血性中風、血胸、瘀血傾向增加、大腸出血、口腔出血、出血斑、咽部出血、凝血酶原時間延長、肺部血腫、視網膜出血、陰道出血和玻璃體出血。

f 包括咳嗽和咳嗽有痰。

g 包括肌痛、肌肉骨骼胸痛和肌肉骨骼疼痛。

接受trametinib與dabrafenib併用的成人病人中，< 20%的病人出現的臨床相關不良反應包括射出分率下降(8%)、葡萄膜炎(1.9%)和過敏性反應(1.9%)。

試驗BRF117019中的實驗室檢測值異常彙整於表10。

表10：試驗BRF117019中接受Trametinib併用Dabrafenib治療的成人病患，選擇相較於基期惡化的實驗室檢測值異常(≥20%)

實驗室檢測值異常	Trametinib併用Dabrafenib ^a	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
化學		
高血糖	61	8
鈉降低	35	10
鎂降低	24	0

肌酸酐增加	21	1.5
肝臟		
鹼性磷酸酶上升	51	5
AST上升	51	4.6
ALT上升	39	3
血液學		
血紅素減少	44	9

^a 根據有基準值和至少一個治療後數值的病人人數，用於計算比率的分母介於199到202之間。

CTMT212X2101 (X2101)試驗

試驗X2101為一項針對患有難治型或復發性實體腫瘤活化之兒童病人(樣本數=48)的多中心、開放性、多群組試驗，試驗中評估了trametinib與dabrafenib併用的安全性。Trametinib暴露期間中位數在C部分(劑量調升)和D部分(群組擴增)中分別為20.8和24.4個月。Dabrafenib暴露期間中位數在C部分和D部分中分別為20.8和24.9個月。接受trametinib併用dabrafenib的兒童病人年齡中位數為9歲(範圍：1-17歲)。

接受trametinib併用dabrafenib治療的病人中，有46%病人曾發生嚴重不良反應。> 5%病人發生之嚴重不良反應包括發燒(25%)和射出分率下降(6%)。21%病人因不良反應而永久停止治療。導致>3%病人永久停止治療之不良反應包括丙胺酸轉胺酶(ALT)增加(6%)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加(4.2%)和射出分率下降(4.2%)。73%病人由於不良反應而導致中斷劑量。導致>5%病人須中斷劑量之不良反應包括發燒(56%)、嘔吐(19%)、嗜中性白血球低下(13%)、皮疹(13%)、射出分率下降(6%)和葡萄膜炎(6%)。

25%病人由於不良反應而導致調降劑量。導致>5%病人須調降劑量之不良反應包括發燒(13%)。最常見(≥ 20%)之不良反應，包括實驗室檢測值異常，列於表11和表12。

試驗X2101中的不良反應彙整於表11。

表11：試驗X2101中接受Trametinib併用Dabrafenib治療的兒童病人所發生之不良反應(≥ 20%)^a

不良反應	Trametinib併用Dabrafenib (樣本數=48)	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
一般性		
發燒	75	17
疲倦 ^b	48	0
皮膚		
皮疹 ^c	73	2.1

皮膚乾燥	48	0
痤瘡性皮膚炎 ^d	40	0
胃腸道		
嘔吐	52	4.2
腹瀉	42	2.1
腹痛 ^e	33	4.2
噁心	33	2.1
便秘	23	0
呼吸		
咳嗽	44	0
神經系統		
頭痛	35	0
血管異常		
出血 ^f	33	0
感染		
甲溝炎	23	0

^a 美國國家癌症研究所(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE)版本4.0。

^b 包括疲倦、無力和不適。

^c 包括皮疹、班丘疹、紅疹、丘疹、膿皰性皮疹和黃斑皮疹。

^d 包括痤瘡性皮膚炎和痤瘡。

^e 包含腹痛和上腹痛。

^f 包括鼻出血、血尿、挫傷、血腫、瘀斑、直腸出血和紅血球計數下降。

試驗X2101中的實驗室檢測值異常彙整於表12。

表12：對於試驗X2101中接受Trametinib加上Dabrafenib治療的兒童病人，選擇相較於基準期惡化的實驗室檢測值異常(≥ 20%)

實驗室檢測值異常	Trametinib併用Dabrafenib ^a	
	所有級別 (%)	第3級或第4級 (%)
化學		
高血糖	65	2.2
低白蛋白血症	48	2.1

低血鈣症	40	2.1
磷酸鹽降低	38	0
鎂離子降低	33	2.1
高血鈉症	27	0
低血鉀症	21	2.1
肝臟		
AST上升	55	4.2
ALT上升	40	6
鹼性磷酸酶上升	28	6
總膽紅素上升	21	2.1
血液學		
血紅素減少	60	6
嗜中性白血球減少	49	28

^a 根據有基準值和至少一個治療後數值的病人人數，用於計算比率的分母從39到48不等。

8.3 上市後經驗

來自臨床試驗統整及上市後經驗的藥物不良反應

以下藥物不良反應是來自trametinib單一療法或和dabrafenib合併療法的上市後經驗，包括自主通報。因上市後不良反應的通報族群大小未知，並非總是能夠有效地評估發生頻率。在適當的情況下，會透過彙整各適應症臨床試驗的資料來計算發生頻率。這些不良反應是根據MedDRA的系統器官分類列舉。再按照嚴重度由重至輕依序排列各分類中的項目。

表13：來自各適應症臨床試驗統整及上市後經驗的藥物不良反應

藥物不良反應	合併療法發生頻率	單一療法發生頻率
心臟異常		
房室傳導阻滯 ¹	不常見	不明
束支傳導阻滯 ²	罕見	不明
免疫系統異常		
類肉瘤症(Sarcoidosis)	不常見	
噬血性淋巴組織球增生症(HLH)	未知	
血管異常		

靜脈栓塞(VTE) ³	常見	
1) 房室傳導阻滯包括房室傳導阻滯、一度房室傳導阻滯、二度房室傳導阻滯及完全房室傳導阻滯 2) 束支傳導阻滯包括束支傳導阻滯、右束支傳導阻滯及左束支傳導阻滯 3) 靜脈栓塞包括肺靜脈栓塞及深層靜脈血栓		

疑似不良反應通報

在藥品上市後，針對疑似不良反應進行通報相當重要。它可以持續監控藥品的效益/風險平衡。醫療專業人員應通報任何疑似不良反應。

9 過量

在trametinib單一療法的臨床試驗中，曾通報一件意外用藥過量的案例；此案例服用4 毫克單劑。在此用藥過量事件後，並未通報任何AE。在併用trametinib和dabrafenib的臨床試驗中，有11名病人曾通報trametinib的用藥過量(4 mg)；並未通報出任何SAE。用藥過量並無任何特定的治療方式。若發生用藥過量，應對病人施行支持療法，並視需要進行適當的監視。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Trametinib是一種可逆轉的高度選擇性異位抑制劑，可抑制由有絲分裂原活化之細胞外訊息調節性激酶1 (MEK1)與MEK2的活化作用與激酶活性。MEK蛋白乃是細胞外訊息相關激酶(ERK)途徑的重要組成。在黑色素瘤與其他的癌症中，此途徑常會被突變形式的BRAF活化，BRAF會活化MEK及刺激腫瘤細胞生長。Trametinib可抑制BRAF對MEK的活化作用及抑制MEK激酶的活性。Trametinib可抑制BRAF V600突變型的黑色素瘤細胞株生長，在BRAF V600突變型黑色素瘤的動物模型中也證實可產生抗腫瘤作用。

與dabrafenib併用

Dabrafenib是RAF激酶的抑制劑。BRAF發生致癌性突變會促使RAS/RAF/MEK/ERK途徑發生持續活化。因此，trametinib與dabrafenib會抑制此途徑中的兩種激酶MEK和RAF，故兩者併用可共同抑制此途徑。體外試驗顯示trametinib與dabrafenib併用對BRAF V600突變陽性黑色素瘤細胞株展現抗腫瘤活性，並於BRAF V600突變陽性黑色素瘤異種移植老鼠試驗中顯示能延緩體內抗藥性產生。

確認BRAF突變狀態

服用trametinib或以trametinib併用dabrafenib前，必須先以經過確效的檢測方法，確定病人的腫瘤狀態為BRAF V600突變陽性。

在臨床試驗中，由核心實驗室以BRAF突變分析法進行所有的BRAF V600突變檢測，亦即以最近取得的腫瘤樣本進行BRAF突變分析。原發性腫瘤或來自轉移部位的腫瘤是以Response Genetics Inc.所開發且已確效的聚合酶連鎖反應(PCR)分析法進行檢測。該分析法係專門用於區分V600E和V600K突變。只有BRAF V600E或V600K突變陽性腫瘤病人，才有資格參加試驗。其後，所有病人的檢體均以有CE認證的bioMerieux (bMx) THxID BRAF經確效分析法再次檢測。bMx THxID BRAF分析法是一項具有對偶基因專一性的PCR檢測，係針對萃取自FFPE腫瘤組織的DNA進行。此分析法經過設計，可以高敏感度偵測BRAF V600E和V600K突變(利用萃取自福馬林固定石蠟包埋(FFPE)組織的DNA，在野生型序列的背景中可偵測出5%的V600E和V600K序列)。採用回溯性雙向Sanger定序分析的非臨床和臨床試驗顯示，此項檢測也能以較低

的敏感度，偵測出較不常見的BRAF V600D突變和V600E/K601E突變。在源自非臨床和臨床試驗(n = 876)、根據THxID BRAF分析法為突變陽性、其後並以對照方法定序的檢體中，該分析法的特異度為94%。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療組別：MEK激酶抑制劑，ATC代碼：L01EE01。

在BRAF突變型黑色素瘤腫瘤細胞株和黑色素瘤異種移植模型中，trametinib抑制磷酸化ERK的濃度。

在BRAF和NRAS突變陽性黑色素瘤病人中，給予trametinib會導致各種腫瘤生物標記出現劑量依賴性變化，包括抑制磷酸化ERK、抑制Ki67 (一種細胞增生的標記)表現，以及增加p27 (一種細胞凋亡的標記)。以每日一次2毫克的劑量反覆投藥後，觀察到的平均trametinib濃度，係超過每24小時給藥一次時的臨床前目標濃度，藉此提供持久的MEK路徑抑制效果。

10.3 臨床前安全性資料

尚未針對trametinib進行過致癌性研究。在評估細菌逆突變、哺乳細胞染色體變異及大鼠骨髓微核試驗，並未顯示trametinib具有基因毒性。

Trametinib可能使人類婦女生育力受損，因為在多次給藥的研究中，在低於人類臨床暴露量的暴露量之下(依AUC判定)，於雌性大鼠觀察到囊狀濾泡增加與黃體減少。

此外，在給予trametinib的年幼大鼠中，也觀察到卵巢重量減輕、雌性性成熟特徵(陰道出現開口及乳腺內明顯終末端芽的發生率上升)稍微延後出現，以及子宮表層上皮輕微肥大。上述所有作用在經歷一段停用治療期後都可逆轉，而且可歸因於藥理學機轉。不過在最長13週的大鼠和犬隻毒性研究中，並未在雄性生殖組織中觀察到給藥所造成的影響。

在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發展毒性研究中，trametinib誘發母體和發育毒性。在大鼠中，於低於或稍高於臨床暴露量的暴露量下(依AUC判定)，觀察到胎兒體重減輕及著床後流產案例增加。在兔子胚胎-胎兒發展毒性試驗中，在比臨床暴露量更低的暴露量下(依AUC判定)，觀察到胎兒體重減少、流產案例增加，以及不完全骨化和骨骼畸形的發生率增加。

在重複給藥的研究中，給予trametinib後觀察到的作用主要可見於皮膚、胃腸道、血液系統、骨頭和肝臟。大多數的觀察結果在停藥的恢復期之後都可逆轉。在大鼠中，於 ≥ 0.062 mg/kg/day (依AUC判定，約為人類臨床暴露量的0.8倍)下，在給藥8週後觀察到肝細胞壞死和轉胺酶上升。在小鼠中，以 ≥ 0.25 mg/kg/day之暴露量(依AUC判定，約為人類臨床暴露量的3倍)給予trametinib最長3週後，在3週後觀察到心跳速率、心臟重量及左心室功能下降的現象。在成年大鼠中，在與人類臨床暴露量相當的暴露量下，血清磷含量增加會伴隨多重器官的礦物化，而且與心臟、肝臟、腎臟壞死及肺臟出血有密切的相關性。在大鼠中觀察到生長板肥大及骨代謝增加，但不預期生長板肥大對於成年人類有臨床意義。在以臨床暴露量或更低之暴露量施用trametinib的大鼠和犬隻中，觀察到骨髓壞死、胸腺和GALT中的淋巴組織萎縮，以及淋巴結、脾臟和胸腺中的淋巴組織壞死；上述現象有可能損害免疫功能。在年幼大鼠中，於0.35 mg/kg/day (依ACU判定，約為成年人類臨床暴露量的2倍)下，觀察到心臟重量增加，但無組織病理學變化的現象。

在顯著高於臨床暴露量的濃度下，體外小鼠纖維母細胞3T3 Neutral Red Uptake (NRU)分析顯示trametinib具有光毒性(IC₅₀為2.92 µg/ml；依C_{max}判定，為臨床暴露量的 ≥ 130 倍)，代表服用trametinib的病人有低度的光毒性發生風險。

與dabrafenib併用

在一項投予trametinib併用dabrafenib 4週的犬隻研究中，在比犬隻單獨投予trametinib時更低的暴露量下，曾觀察到胃腸毒性的徵象，以及胸腺中淋巴組織細胞密度的下降。除此之外，所

觀察到的毒性反應都與相對應的單一療法試驗中的觀察結果類似。

11 藥物動力學特性

吸收

Trametinib在口服吸收之後，達到最高濃度所需時間中位數為投藥後1.5小時。單劑2毫克錠劑的平均絕對生體可用率為72%。重覆投藥之後，曝藥量(C_{max} 與AUC)的升高幅度與劑量成正比。每日投予一次2 毫克的劑量後，穩定狀態 C_{max} 、 $AUC_{(0-\tau)}$ 和用藥前濃度(C_{trough})的幾何平均值分別為22.2 ng/ml、370 ng*hr/ml和12.1 ng/ml，且尖峰值：低谷值的比率極低(1.8)。穩定狀態下的受試者間的個體差異也偏低(< 28%)。

Trametinib在反覆每日投藥的情況下會出現累積的現象；投予2 毫克每日一次之劑量下，平均累積比為6.0。第15天會達到穩定狀態。

搭配高脂肪、高熱量餐點服用單劑trametinib時，會導致 C_{max} 和AUC相對於空腹條件分別下降70%和10% (請參閱第3節和第7節)。

分佈

Trametinib與人類血漿蛋白的結合率為97.4%。靜脈注射5微克劑量後的測定結果，trametinib的分佈體積約為1200升。

生體轉化

體外及體內試驗顯示，trametinib主要是透過脫乙酰作用(單獨或搭配單氧化作用)代謝。去乙酰化代謝物進一步由葡萄糖醛酸化作用進行代謝。CYP3A4氧化作用則被視為是次要的代謝路徑。脫乙酰作用是由羧酸酯酶(即羧酸酯酶1b/c和2)所媒介，而且也可能由其他水解酵素所媒介。

投予單劑和重覆劑量trametinib後，原型態的trametinib為血漿循環的主要成分。

排除

投予單劑藥物後的平均終末半衰期為127小時(5.3天)。Trametinib的血漿IV廓清率為3.21升/小時。口服投予單劑經放射線標定的trametinib溶液後，由於排除半衰期較長，因此在10天收集期之後的總劑量回收率偏低(< 50%)。藥物相關物質主要由糞便(>80%的回收放射性)排除，少量由尿液排除(≤19%)。排泄出的劑量中，不到0.1%是以原型態從尿中回收。

特殊病人族群

肝功能不全

根據群體藥物動力學分析及來自正常肝功能或輕度、中度或重度膽紅素和/或AST 升高 (依美國國家癌症研究所 [NCI] 分類標準判定) 病人的臨床藥理學研究，指出肝功能不會顯著影響trametinib的口服廓清率。由於代謝和膽汁排泄是trametinib的主要排除途徑，因此在中度至重度肝功能不全病人中應謹慎施用trametinib (請參閱第3節)。

腎功能不全

由於trametinib的腎臟排泄量甚少，因此腎功能不全不太可能對trametinib的藥物動力學特性造成具有臨床意義的影響。過去曾在223名進入trametinib臨床試驗且患有輕度腎功能不全的病人，以及35名中度腎功能不全病人身上，利用一群體藥物動力學分析描述trametinib的藥物動力學特性。輕度和中度腎功能不全對trametinib的暴露量沒有影響(在任一組中都< 6%)。目前尚沒有用於重度腎功能不全病人的資料(請參閱第3節)。

老年人

依據群體藥物動力學分析(全距：19到92歲)，年齡對trametinib的藥物動力學特性沒有具臨床意義的影響。在≥ 75歲的病人中，安全性資料仍相當有限(請參閱第8節)。

種族

由於臨床經驗中大部分為高加索人的使用經驗，因此目前相關資料仍不足以評估人種可能對trametinib藥物動力學特性造成的影響。

兒童族群

評估95位兒童病人於單次或重複體重調整用藥後trametinib的藥物動力學。Trametinib以建議的體重調整劑量用於兒童病人，其藥物動力學暴露量落在成人中觀察到的範圍內。

體重和性別

一群體藥物動力學分析發現，性別與體重可影響trametinib的口服廓清率。雖然預期體型較小的女性受試者，其暴露量會高於體重較重的男性受試者，但這些差異不太可能具有臨床意義，因此不須據此調整劑量。

藥品交互作用

Trametinib對藥物代謝酵素及轉運蛋白之影響：體外和體內資料顯示，trametinib不太可能影響其他藥品的藥物動力學特性。依據體外研究，trametinib並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6及CYP3A4的抑制劑。研究發現trametinib是CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19的體外抑制劑、CYP3A4的誘導劑，以及OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、Pgp和BCRP等轉運蛋白的抑制劑。不過，由於劑量和臨床上的全身性暴露量與體外抑制或誘導效價數值相比相對上較低，因此一般不認為trametinib是上述酵素或轉運蛋白的體內抑制劑或誘導劑，但腸道內BCRP受質仍可能受到抑制(請參閱第7節)。

其他藥物對trametinib的影響：體外和體內資料顯示，trametinib的藥物動力學特性不太可能受其他藥品影響。Trametinib並非CYP酵素的受質，也不是BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、MRP2和MATE1等轉運蛋白的受質。Trametinib是BSEP和排出轉運蛋白P-gp的體外受質。雖然trametinib的暴露量不太可能因為BSEP的抑制而受到影響，但無法排除肝臟P-gp受到強力抑制時trametinib濃度上升的可能性(請參閱第7節)。

12 臨床試驗資料

黑色素瘤

在臨床試驗中，只曾針對皮膚黑色素瘤病人進行研究；未曾評估藥物在眼部或黏膜黑色素瘤病人中的療效。

• Trametinib與dabrafenib合併療法

未曾接受治療的病人

以trametinib建議劑量(2毫克每天一次)併用dabrafenib (150 毫克每天兩次)治療帶有BRAF V600突變的無法切除或轉移性黑色素瘤成年病人時之安全性及療效，曾在兩項第III期試驗及一項支持性第I/II期試驗中被探討。

MEK115306 (COMBI-d)試驗

MEK115306是一項第III期、隨機、雙盲試驗，目的是在罹患無法切除(第IIIC期)或轉移性(第IV期) BRAF V600E/K突變陽性皮膚黑色素瘤的受試者中，比較dabrafenib + trametinib併用療法相較於dabrafenib + 安慰劑療法作為第一線療法時的表現。該試驗的主要評估指標為無惡化存活期(PFS)，而關鍵次要評估指標為整體存活期(OS)。受試者係以乳酸脫氫酶(LDH)濃度(區分>正常值上限[ULN]與≤ ULN)以及BRAF突變(區分V600E與V600K)分層。

共有423名受試者以1:1的比例被隨機分配至併用療法(N = 211)或dabrafenib (N = 212)單一療法。多數受試者都是高加索人(> 99%)和男性(53%)，且年齡中位數為56歲(28% ≥ 65歲)。大多數的受試者都患有第IVM1c期疾病(67%)。多數受試者在基期時的LDH ≤ ULN (65%)、ECOG體能狀態為0分(72%)，且有臟器轉移(73%)。大多數的受試者都帶有BRAF V600E突變(85%)。該試驗並未納入罹患腦部轉移的受試者。

整體存活期中位數及第1、2、3、4、5年存活率在表14內呈現。第5年整體存活期分析顯示，相較於dabrafenib單一療法組，併用dabrafenib與trametinib的組別持續表現臨床效益。併用組的整體存活期中位數約比單一療法組長7個月(25.8個月vs.18.7個月)，且5年的存活率在併用組為32%，單一療

法組則為27%(表14·圖1)。Kaplan-Meier整體存活率曲線在第3到5年呈現平穩(圖1)。
 在基期乳糖脫氫酶正常的病人中，併用組的5年存活率為40%(95%CI：31.2·48.4)，單一療法組則為33%(95%CI：25.0·41.0)。在基期乳糖脫氫酶上升的病人中，併用組的5年存活率為16%(95%CI：8.4·26.0)，單一療法組則為14%(95%CI：6.8·23.1)。

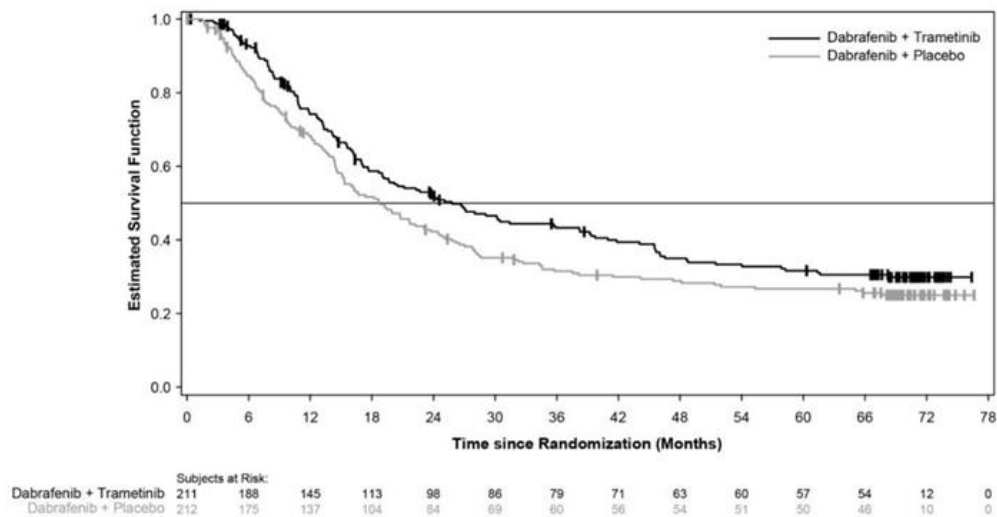
表14：COMBI-d整體存活分析(ITT組群)

	整體存活期分析*		3年存活期分析*		5年存活期分析*	
	Dabrafenib + T rametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + T rametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
病人數						
死亡, n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
整體存活期(月)						
中位數 (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.7)	26.7 (19.0, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
風險比率 (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.75 (0.58, 0.96)		0.80 (0.63, 1.01)	
P值	0.011		NA		NA	
整體存活率%, (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)			
第1年	74 (66.8, 79.0)		68 (60.8, 73.5)			
第2年	52 (44.7, 58.6)		42 (35.4, 48.9)			
第3年	43 (36.2, 50.1)		31 (25.1, 37.9)			
第4年	35 (28.2, 41.8)		29 (22.7, 35.2)			
第5年	32 (25.1, 38.3)		27 (20.7, 33.0)			

*存活期分析資料截止日：12-Jan-2015；3年存活期分析資料截止日：15-Feb-2016；5年存活期分析資料截止日：10-Dec-2018

NR = Not reached, NA = Not applicable

圖 1：MEK115306 試驗的 Kaplan-Meier 整體存活率曲線(ITT 族群)



相較於單一療法組，併用組的主要指標PFS在5年間持續表現臨床有意義改善；其整體反應率(ORR)也有觀察到臨床有意義改善，且反應期間(DoR)也較長(表15)。

表15：MEK115306(COMBI-d)試驗的療效結果

評估指標	主要分析		更新分析		3年分析		5年分析	
	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + 安慰劑 (N=212)
截止日期	2013年8月26日		2015年1月12日		2016年2月15日		2018年12月10日	
無惡化存活期(PFS) ^a								
疾病惡化或死亡・n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 (78)
PFS中位數(月) (95 % 信賴區間)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)	10.2 (8.0, 12.8)	7.6 (5.8, 9.3)	10.2 (8.1, 12.8)	8.8 (5.9, 9.3)
危險比 (95 % 信賴區間)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)		0.71 (0.57, 0.88)		0.73 (0.59, 0.91)	

P值	0.035		<0.0019		NA		NA	
整體反應率(ORR) ^b (95 % 信賴區間)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8, 74.8)	53 (46.3, 60.2)	68 (61.5, 74.5)	55 (47.8, 61.5)	69 (62.5, 75.4)	54 (46.8, 60.6)
ORR差值 (95 % 信賴區間)	15 ^e (5.9, 24.5)		15 ^e (6.0, 24.5)		NA		NA	
P 值	0.0015		0.00149					
反應期間(DoR) ^c								
中位數 (月) (95 % 信賴區間)	9.2 ^d (7.4, NR)	10.2 ^d (7.5,NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)	12.0 (9.3, 17.1)	10.6 (8.3, 12.9)	12.9 (9.3, 18.4)	10.2 (8.3, 13.8)
a –無惡化存活期(試驗主持人評估) b –整體反應率=完全反應+ 部分反應 c –反應期間 d –在數據通報時，大多數 (≥59%) 主持人評估的反應(response)仍維持著 e –ORR差值是以未四捨五入的ORR結果計算出 f –在第3年分析時，有兩位病人被視為疾病惡化或死亡，但在此之前有一段時間缺乏適當評估，因此在第5年時未納入分析。 g –更新分析非預先排定且p值並未針對多重檢定調整。 NR = 未達成 NA= 不適用								

MEK 116513 (COMBI-v)試驗

MEK116513是一項2組、隨機、開放標示、第III期試驗，目的是在BRAF V600突變陽性轉移性黑色素瘤中，比較dabrafenib + trametinib併用療法與vemurafenib單一療法的表現。該試驗的主要評估指標為整體存活期(OS)，而關鍵次要評估指標為無惡化期存活率(PFS)。受試者係以乳酸脫氫酶(LDH)濃度(區分>正常值上限[ULN]與≤ULN)以及BRAF突變(區分V600E與V600K)分層。

共有704名受試者以1:1的比例被隨機分配至併用療法或vemurafenib其中一種療法。多數受試者都是高加索人(> 96%)和男性(55%)，且年齡中位數為55歲(24% ≥ 65歲)。大多數的受試者都患有第IV M1c期疾病(整體61%)。多數受試者在基期時的LDH ≤ ULN (67%)、ECOG體能狀態為0分(70%)，且患有臟器轉移(78%)。整體而言，54%的受試者在基期時罹病部位 < 3處。大多數的受試者都患有BRAF V600E突變陽性黑色素瘤(89%)。該試驗並未納入罹患腦部轉移的受試者。

第5年的存活期分析顯示，相較於vemurafenib單一療法，dabrafenib和trametinib併用療法持續表現臨床效益；併用組的中位數存活期約較單一療法組長8個月(26.0個月vs.17.8個月)，且併用組的5年存活率是36%，而vemurafenib單一療法組則為23%(表16，圖2)。Kaplan-Meier整體存活率曲線在第3到5年呈現平穩(圖2)。

在基期乳酸脫氫酶正常的病人中，併用組的第5年整體存活率為46%(95%CI: 38.8, 52.0)，單一療法組則為28%(95% CI: 22.5, 34.6)；基期乳酸脫氫酶上升的病人中，併用組的第5年整體存活率為16%(95%CI: 9.3, 23.3)，單一療法組則為10%(95%CI: 5.1, 17.4)。

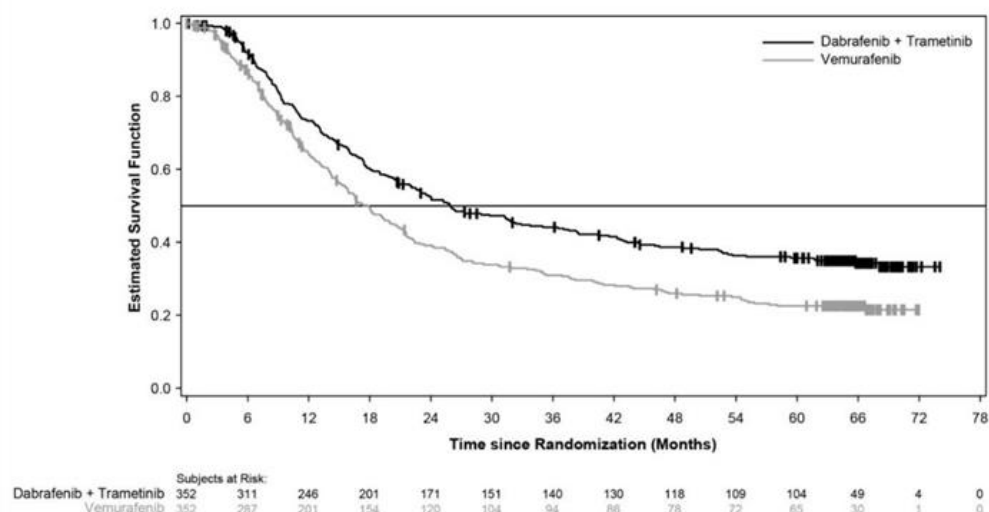
表16：MEK116513整體存活率分析(COMBI-v)

	整體存活期分析*		3年整體存活期分析*		5年整體存活期分析*	
	Dabrafenib +Trametini b (n=352)	Vemurafen ib (n=352)	Dabrafenib +Trametini b (n=352)	Vemurafen ib (n=352)	Dabrafenib +Trametini b (n=352)	Vemurafen ib (n=352)
病人人數						
死亡n(%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
整體存活(月)						
中位數 (95%CI)	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)	26.1 (22.6, 35.1)	17.8 (15.6, 20.7)	26.0 (22.1, 33.8)	17.8 (15.6, 20.7)
調整後之風險 率 (95%CI)	0.69 (0.53, 0.89)		0.68 (0.56, 0.83)		0.70 (0.58, 0.84)	
p值	0.0005		NA		NA	
整體存活率% (95%CI)	Dabrafenib+Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)			
第1年	72 (67, 77)		65 (59, 70)			
第2年	53 (47.1, 57.8)		39 (33.8, 44.5)			
第3年	44 (38.8, 49.4)		31 (25.9, 36.2)			
第4年	39 (33.4, 44.0)		26 (21.3, 31.0)			
第5年	36 (30.5, 40.9)		23 (18.1, 27.4)			

NR=未達到，NA=不適用

*整體存活期分析資料截止日：2014年4月17日，3年存活期分析資料截止日：2016年7月15日，5年分析資料截止日：2018年10月8日

圖 2：MEK116513 試驗更新後 Kaplan-Meier 整體存活率曲線



相較於vemurafenib單一療法組，併用組的主要指標PFS在5年間持續表現臨床有意義改善；其整體反應率(ORR)也有觀察到臨床有意義改善，且反應期間(DoR)也較長(表17)。

表17：MEK116513(COMBI-v)試驗的療效結果

評估指標	主要分析*		3年分析*		5年分析*	
	Dabrafeni b + Trametini b (N=352)	Vemurafe nib (N=352)	Dabrafeni b + Trametini b (N=352)	Vemurafe nib (N=352)	Dabrafeni b + Trametini b (N=352)	Vemurafe nib (N=352)
無惡化存活期(PFS)						
疾病惡化或死亡, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
PFS中位數(月) (95 % 信賴區間)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (5.7, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (6.0, 8.1)
危險比 (95 % 信賴區間)	0.56 (0.46, 0.69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	
P值	<0.001		NA		NA	
整體反應率(OR R) (95 %信賴區間)	64 (59.1, 69.4)	51 (46.1, 56.8)	67 (61.9, 71.9)	53 (47.8, 58.4)	67 (62.2, 72.2)	53 (47.2, 57.9)
ORR差值 (95 % 信賴區間)	13 (5.7, 20.2)		NA		NA	
P值	0.0005		NA		NA	
反應期間(DoR)						

中位數 (月) (95 % 信賴區間)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)	13.8 (11.3, 17.7)	7.9 (7.4, 9.3)	13.8 (11.3, 18.6)	8.5 (7.4, 9.3)
主要分析資料截止日：2014年4月17日，3年分析資料截止日：2016年2月15日，5年分析資料截止日：2018年10月8日 NA=不適用						

先前的BRAF抑制劑療法

目前對曾使用BRAF抑制劑時惡化、後來併用trametinib與dabrafenib病人中的相關資料有限。

BRF113220號試驗的B部分包含26名之前使用BRAF抑制劑時惡化的病人。Trametinib 2毫克每天一次 + dabrafenib 150毫克每天兩次併用療法，在先前使用BRAF抑制劑時惡化的病人中展現出的臨床活性有限(請參閱第5節)。由試驗主持人評定且經確認的反應率為15% (95% CI : 4.4, 34.9)，而PFS中位數為3.6個月(95% CI : 1.9, 5.2)。在45名於本試驗C部分中，從dabrafenib單一療法換成trametinib 2 mg每天一次 + dabrafenib 150 mg每天兩次之併用療法的病人中，也觀察到類似的結果。在這些病人中，可觀察到經確認之反應率為13% (95% CI : 5.0, 27.0)，而PFS中位數為3.6個月(95% CI : 2, 4)。

• Trametinib單一療法

先前未接受治療的病人

在一個隨機、開放性、第III期試驗(MEK114267)曾評估trametinib用於BRAF突變型(V600E和V600K)黑色素瘤病人的療效及安全性。該試驗須檢測病人的BRAF V600突變狀態。

先前未曾接受治療或可能曾在轉移情境下接受一種化療療法的病人(N = 322) [意向治療(ITT)族群]，是以2:1的比例隨機分配至trametinib 2 毫克每日一次或化療(dacarbazine 1000 mg/m²每三週一次，或paclitaxel 175 mg/m²每三週一次)其中一種療法。所有病人的治療都會持續施行，直到疾病惡化、病人死亡或退出試驗為止。

該試驗的主要療效指標，是在沒有腦部轉移病史的晚期/轉移性BRAF V600E突變陽性黑色素瘤病人中(N = 273；視為是主要療效族群)，評估trametinib在無惡化存活期(PFS)上相較於化療的療效。次要療效指標則是在ITT族群中的無惡化存活期，以及主要療效族群和ITT族群中的整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)和反應持續時間。化療組的病人經獨立評估確定疾病出現惡化後，允許交叉分配至trametinib組。在化療組內發生經確認之疾病惡化的病人中，共有51人(47%)改成接受trametinib的治療。

在主要療效族群和ITT族群內，基期特性在各治療組之間相近。在ITT族群中，54%的病人為男性且全都為高加索人。年齡中位數為54歲(22%年齡≥ 65歲)；所有病人的ECOG體能分數都是0或1分；另外3%有腦部轉移病史。ITT族群中多數病人(87%)都帶有BRAF V600E突變，而有12%的病人帶有BRAF V600K突變。多數病人(66%)都未曾以化療治療晚期或轉移性疾病。

主要療效族群中的療效結果，與ITT族群中的結果一致；因此，表18只呈現ITT族群的療效資料。圖3則呈現由試驗主持人評定的整體存活期之Kaplan-Meier曲線(2013年5月20日的事後分析)。

表18：由試驗主持人評定的療效結果(ITT族群)

評估指標	Trametinib	化療 ^a
無惡化存活時間	(N = 214)	(N = 108)
中位數(月) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)

危險比 (95% CI) P值	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
整體療效反應率(%)	22	8
ITT = 意向治療；PFS = 無惡化存活期；CI = 信賴區間。 ^a 化療包含接受dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m ² 每三週一次或paclitaxel 175 mg/m ² 每三週一次的病人。		

PFS的結果與V600K突變陽性黑色素瘤病人此次族群的結果一致(HR = 0.50；[95% CI：0.18, 1.35]，p = 0.0788)。

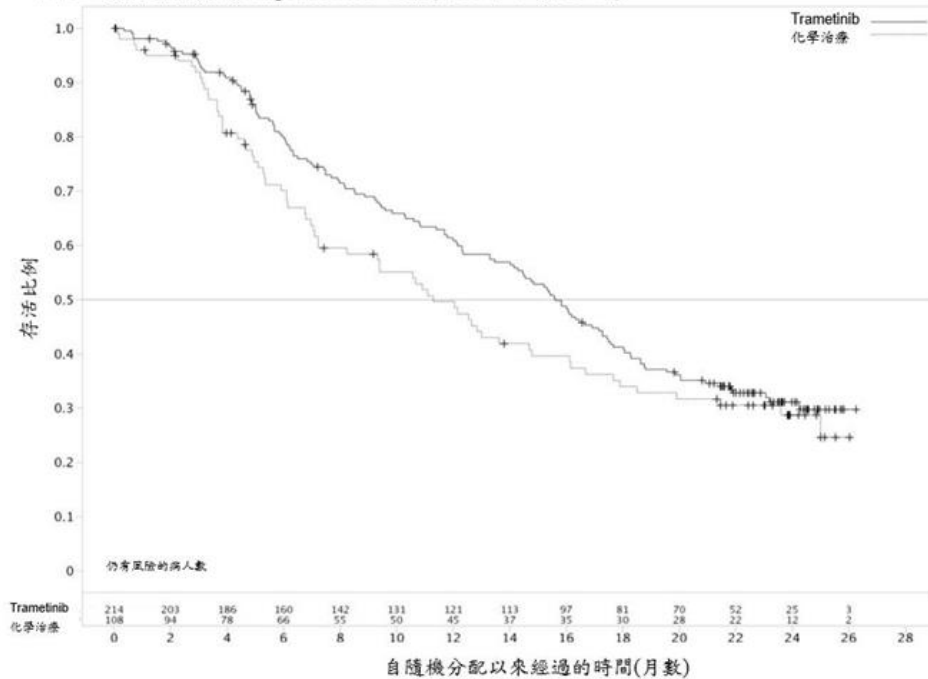
先前曾根據2013年5月20日截止的資料，進行一項額外的整體存活期分析(請參閱表19)。

根據2011年10月的資料，47%的受試者曾經換組，而根據2013年5月的資料，則有65%的受試者曾經換組。

表19：主要分析及事後分析的存活率資料

截止日期	治療	死亡人數 (%)	OS中位數(月) (95% CI)	危險比 (95% CI)	12個月時的存活百分比(95% CI)
2011年10月26日	化療 (n = 108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
2013年5月20日	化療 (n = 108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39,59)
	Trametinib (n = 214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61(54, 67)
NR = 未達成					

圖 3：整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線(2013 年 5 月 20 日)



先前的BRAF抑制劑療法

一個單組、第II期的試驗(MEK113583)評估給予BRAF V600E、V600K或V600D突變陽性轉移性黑色素瘤病人2毫克trametinib每日一次，其客觀反應率、安全性及藥物動力學特性；試驗納入兩個不同的群組(cohort)：A群組：先前曾接受BRAF抑制劑治療(有或無其他先前的療法)的病人；以及B群組：先前曾接受至少1種化療或免疫療法，但未曾接受BRAF抑制劑治療的病人。

在本試驗的A群組中，trametinib並未在先前接受BRAF抑制劑治療時惡化的病人中，展現出臨床活性。

黑色素瘤的輔助治療

BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)試驗

Mekinist併用Tafinlar之療效和安全性，在一項第III期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗內進行探討，試驗對象為帶有BRAF V600突變、接受完全切除後的第III期黑色素瘤病人。

病人依照1:1比率隨機分配，接受dabrafenib和trametinib的併用治療(Mekinist 2 mg每日一次，以及Tafinlar 150 mg每日兩次)，或是兩種安慰劑的治療，為期12個月。病人的納入條件為，在隨機分配前12週內，已完成黑色素瘤切除，並完全切除淋巴腺，排除曾接受任何全身性抗癌治療(包含放射線治療)之病人加入試驗。過去曾有惡性腫瘤病史的病人，若疾病已至少5年未復發，則符合試驗資格。罹患惡性腫瘤並帶有已確認活化RAS突變的病人，不符合試驗資格。病人依照BRAF突變狀態(V600E或V600K)，以及術前疾病期別進行分層(依照第III期亞期進行，可表明淋巴結侵犯的不同程度，以及原發腫瘤大小和潰瘍情形)。主要試驗指標為試驗主持人所評估的無復發存活期(RFS)，定義為從隨機分配至疾病復發或任何原因所致死亡的時間。在最早兩年間，每3個月執行一次放射線腫瘤評估，之後則每6個月評估一次，直到觀察到第一次復發為止。次要試驗指標包含整體存活率(OS，關鍵次要試驗指標)以及無遠端轉移存活率(DMFS)。

共有870名病人被隨機分配至併用治療組(n = 438)及安慰劑組(n = 432)。多數病人都是白種人(99%)和男性(55%)，且年齡中位數為51歲(18% ≥ 65歲)。本試驗納入切除手術前疾病為第III期任何亞期的病人，其中18%的病人患有僅能以顯微鏡辨識的淋巴結侵犯，而無原發腫瘤潰瘍。大多數的病人都帶有BRAF V600E突變(91%)。在主要指標分析時，dabrafenib和trametinib併用組，追蹤期間(隨機分配至最後聯繫或死亡的時間)的中位數為2.83年，而安慰劑組則為2.75年。

RFS主要分析的結果以表20呈現。試驗顯示，主要結果，即RFS，在治療組間有統計顯著差異。相較

於安慰劑組，dabrafenib和trametinib併用組的風險降低53%(HR = 0.47 ; 95% CI : 0.39 · 0.58 ; p = 1.53 x 10⁻¹⁴)。各亞族群間的結果呈現一致，包含疾病期別的分層因子，以及BRAF V600突變的類型。安慰劑組的RFS中位數為16.6個月，而併用組在主要指標分析時尚未達到。

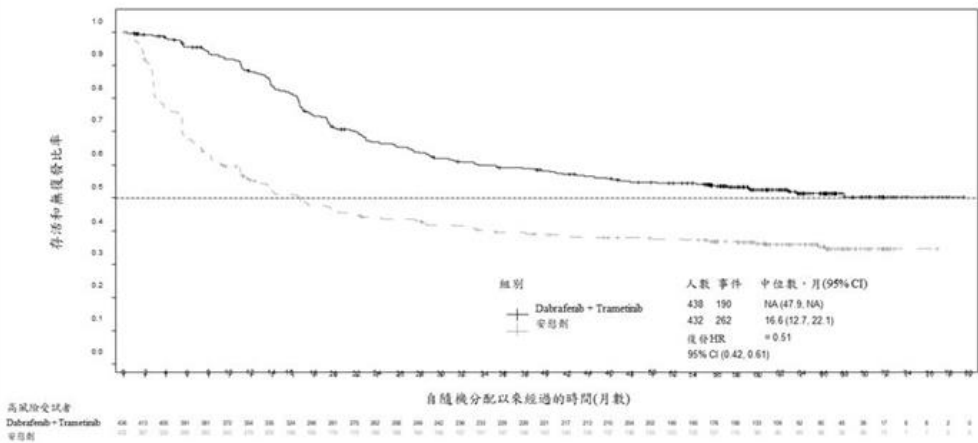
表20：COMBI-AD主要指標分析 - 試驗主持人所評估的無復發存活期結果

	Dabrafenib + Trametinib	安慰劑
RFS參數	N=438	N=432
事件數，n (%)	166 (38%)	248 (57%)
復發	163 (37%)	247 (57%)
含遠端轉移之復發	103 (24%)	133 (31%)
死亡	3 (<1%)	1 (<1%)
中位數(月)	NE	16.6
(95% CI)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
危險比 ^[1]	0.47	
(95% CI)	(0.39, 0.58)	
p值 ^[2]	1.53×10 ⁻¹⁴	
1年反應率(95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
2年反應率(95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
3年反應率(95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

[1] 從分層Pike模型得到危險比。
[2] P值得自雙尾分層對數等級檢定(分層因子為疾病期別 - IIIA相較於IIIB相較於IIIC - 以及BRAF V 600突變的類型 - V600E相較於V600K)
NE = 無法估算

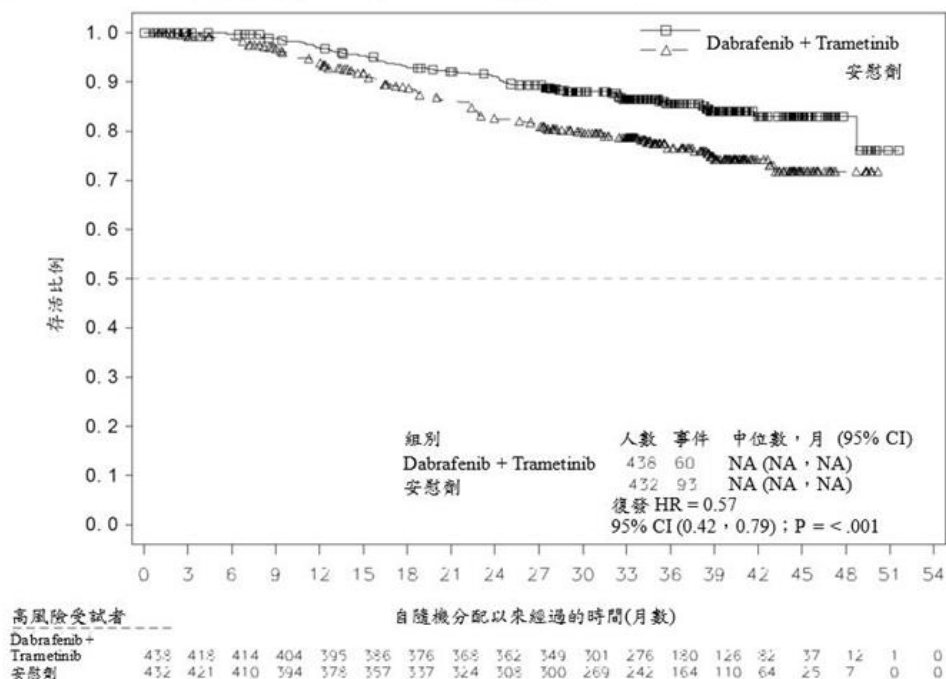
根據與主要指標分析（最短追蹤期 59 個月）相比額外 29 個月追蹤期的更新數據，RFS獲益得以維持，估計HR為 0.51（95% CI：0.42, 0.61）（圖4）。合併治療組的 5 年 RFS 率為 52%（95% CI：48, 58），而安慰劑組為 36%（95% CI：32, 41）。

圖 4：COMBI-AD 無復發存活期之 Kaplan-Meier 曲線（ITT 族群）



基於153件事件[併用組60件(14%)，和安慰劑組93件(22%)]，相當於總目標597件OS事件中26%的數量，OS危險比的估計值為0.57 (95% CI：0.42，0.79； $p = 0.0006$)。這些結果並不符合在第一次OS期中分析時，預先設定達統計顯著性的界定($HR = 0.50$ ； $p = 0.000019$)。從隨機分配至第1年和第2年的存活率估計值，在併用組分別為97%和91%，而在安慰劑組分別為94%和83%。OS期中分析的Kaplan-Meier曲線呈現於圖5。

圖 5：COMBI-AD 整體存活率之 Kaplan-Meier 曲線(ITT 族群)



試驗BRF117277/DBR436B2204 (COMBI-MB) – 有腦轉移的黑色素瘤病人

Mekinist與Tafinlar併用於治療有腦轉移的黑色素瘤病人的療效及安全性，曾在一個非隨機、開放性、多中心的第II期試驗中被評估(COMBI-MB)。

共有125位病人，被分類為四個族群：

- A族群：罹患BRAFV600E突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移且未曾接受腦部治療、ECOG日常體能狀態0或1分的病人。
- B族群：罹患BRAFV600E突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移且曾接受腦部治療、ECOG日常體能狀態0或1分的病人。
- C族群：罹患BRAFV600D/K/R突變黑色素瘤伴隨無症狀腦轉移，不論是否曾接受過腦部治療，ECOG日常體能狀態0或1分的病人。
- D族群：罹患BRAFV600D/E/K/R突變黑色素瘤伴隨有症狀腦轉移，不論是否曾接受過腦部治療，ECOG日常體能狀態0、1或2分的病人。

此試驗的主要療效指標為A組的顱內反應，即研究人員依據固態腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria; RECIST)1.1版確認有顱內反應的病人比率。表21為療效摘要。次要療效指標為顱內反應的持續時間、整體反應率(ORR)、無惡化存活率(PFS)及整體存活率(OS)。

表21：COMBI-MB – 試驗研究人員評估之療效數據

所有病人族群				
指標/評估	A族群 N=76	B族群 N=16	C族群 N=16	D族群 N=17
最佳顱內反應率，% (95% CI)				

-	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
<u>顱內反應持續時間，中位數，月 (95% CI)</u>				
-	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
<u>最佳整體反應比率 (ORR，%，95% CI)</u>				
-	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
<u>無惡化存活率，中位數，月 (PFS，95% CI)</u>				
-	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
<u>整體存活率，中位數，月(95% CI)</u>				
-	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)
<u>CI= Confidential Interval</u> <u>NR=Not reported</u>				

非小細胞肺癌

試驗BRF113928

曾以一項納入第IV期BRAF V600E突變NSCLC病人的第II期、三群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗，研究trametinib併用dabrafenib的療效和安全性。主要指標為試驗主持人使用「實質腫瘤反應評估標準」(RECIST 1.1)評估之ORR。次要指標包括DoR、PFS、OS、安全性和族群藥動學。也由獨立評估委員會(IRC)評估ORR、DoR和PFS作為敏感性分析。

以序列方式納入群組：

- A群組：單一療法(dabrafenib 150 mg，每天兩次)，納入84位病人。78位病人曾為轉移性疾病接受全身性治療。
- B群組：合併療法(dabrafenib 150 mg每天兩次，trametinib 2 mg每天一次)，納入59位病人。57位病人曾為轉移性疾病接受1-3線全身性治療。2位病人未曾接受全身性治療，且納入於C群組病人之分析。
- C群組：合併療法(dabrafenib 150 mg每天兩次，trametinib 2 mg每天一次)，34位病人。所有病人均接受試驗藥物作為轉移性疾病的第一線治療。

在納入合併療法B和C群組的共93位病人中，大部分病人為白種人(>90%)，女性與男性比例近似(54%相較於46%)，第二線以上病人的年齡中位數為64歲，而第一線病人的年齡中位數為68歲。納入合併治療群組的大部分病人(94%)，ECOG體能狀態為0或1。26位(28%)未曾吸菸。大部分病人在組織學上呈現非鱗狀形態。在曾接受治療族群中，38位(67%)病人曾為轉移性疾病接受一線全身性抗癌治療。

主要指標分析時，有關試驗主持人評估ORR之主要指標，第一線族群的ORR為61.1% (95% CI，43.5%，76.9%)，曾接受治療族群為66.7% (95% CI，52.9%，78.6%)。由於這些資料達到統計上的顯著性而推翻虛無假設，即此NSCLC族群的dabrafenib併用trametinib的ORR小於或等於

30%。

由IRC評估之ORR結果符合試驗主持人評估。最後一位病人給予第1劑治療5年療效的最終分析見表22。

表22：依據試驗主持人和獨立放射學評估之合併療法群組療效摘要

指標	分析	第1線合併療法 N=36 ¹	第2線以上合併療法 N=57 ¹
整體經確認反應 n (%) (95% CI)	依據試驗主持人	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	39 (68.4%) (54.8, 80.1)
	依據IRC	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
DoR月數中位數(95% CI)	依據試驗主持人	10.2(8.3, 15.2)	9.8 (6.9, 18.3)
	依據IRC	15.2 (7.8, 23.5)	12.6 (5.8, 26.2)
PFS月數中位數(95% CI)	依據試驗主持人	10.8 (7.0, 14.5)	10.2 (6.9, 16.7)
	依據IRC	14.6(7.0, 22.1)	8.6 (5.2, 16.8)
OS月數中位數(95% CI)	-	17.3 (12.3, 40.2)	18.2 (14.3, 28.6)
¹ 截止日期:2021年1月7日			

BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤

Trametinib與dabrafenib併用治療BRAF V600E突變陽性且無法切除或轉移性實體腫瘤的安全性與療效，於試驗BRF117019、NCI-MATCH與CTMT212X2101內進行評估，且獲得COMBI-d、COMBI-v以及BRF113928結果的支持。在成人試驗中，病人接受trametinib 2 mg每天一次與dabrafenib 150 mg每天兩次。主要療效結果的測量指標為根據RECIST 第1.1版、RANO[HGG]或修訂後RANO [LGG]標準評估的ORR與治療持續時間(DoR)。

BRF117019試驗與NCI-MATCH試驗

試驗BRF117019 (NCT02034110)為多群組、多中心、非隨機分配、開放性試驗，試驗對象為BRAF V600E突變之指定腫瘤的成人病人，包括高惡性神經膠質瘤(HGG) (n = 45)、膽管癌(BTC) (n = 43)、低惡性神經膠質瘤(LGG) (n = 13)、小腸腺癌(ASI) (n = 3)、胃腸道基質瘤(GIST) (n = 1)與未分化甲狀腺癌。病人依BRAF V600E突變狀態的當地評估結果納入試驗；中央實驗室於141位病人中，確認126位有BRAF V600E突變。

NCI-MATCH試驗(NCT02465060)的H組(EAY131-H)為單組、開放性試驗，納入BRAF V600E突變病人。排除黑色素瘤、甲狀腺癌或結腸直腸癌病人。試驗納入的BRAF突變狀態透過中央或當地實驗室檢測決定。試驗納入患有實體腫瘤的成人病人，包括胃食道腫瘤(n = 14)、肺部腫瘤(n = 7)、婦科或腹膜腫瘤(n = 6)、CNS腫瘤(n = 4)與下頷骨造釉細胞腫瘤(n = 1)。

在167位納入BRF117019與NCI-MATCH且含有表23所列腫瘤類型的病人中，基期特徵為：中位數年齡56歲且32%為65歲以上；56%女性；77%白種人；17%亞洲人；2%黑人；4%其他人種；以及31% ECOG 0、63% ECOG 1以及6% ECOG 2。在167位病人中，85%曾接受全身性療法。

實體腫瘤病人的療效結果彙整於表23。

表23：根據試驗BRF117019與NCI-MATCH H組獨立審查的療效結果

腫瘤類型 ^a	N	客觀反應率 (ORR)		反應持續時間 (DoR)
		%	95% CI	範圍(月數)
未分化甲狀腺癌	36	53	(35.5, 69.6)	3.8, NE ^e
膽管癌 ^b	48	46	(31, 61)	1.8 ^d , 40 ^d
高惡性神經膠質瘤 ^c	48	33	(20, 48)	3.9, 44
膠質母細胞瘤	32	25	(12, 43)	3.9, 27
未分化多形性黃色星狀細胞瘤	6	67	(22, 96)	6, 43
未分化星狀細胞瘤	5	20	(0.5, 72)	15
星狀胚細胞瘤	2	100	(16, 100)	15, 23 ^d
未分化	1	PR	(2.5, 100)	6
未分化神經節膠質細胞瘤	1	0	NA	NA
未分化寡樹突膠質細胞瘤	1	0	NA	NA
低惡性神經膠質瘤	14	50	(23, 77)	6, 29 ^d
星狀細胞瘤	4	50	(7, 93)	7, 23
神經節膠質細胞瘤	4	50	(7, 93)	6, 13
多形性黃色星狀細胞瘤	2	50	(1.3, 99)	6
毛狀星狀細胞瘤	2	0	NA	NA
脈絡叢乳突狀瘤	1	PR	(2.5, 100)	29 ^d
神經節細胞瘤/神經節膠質細胞瘤	1	PR	(2.5, 100)	18 ^d
低惡性漿液型卵巢癌	5	80	(28, 100)	12, 42 ^d
小腸腺癌	4	50	(7, 93)	7, 8
胰腺癌	3	0	NA	NA
混合型胰管/神經內分泌癌	2	0	NA	NA
結腸神經內分泌癌	2	0	NA	NA
下頷骨造釉細胞腫瘤	1	PR	(2.5, 100)	30
複合型小細胞-鱗狀肺癌	1	PR	(2.5, 100)	5
腹膜粘液性乳突狀漿液性腺癌	1	PR	(2.5, 100)	8
肛門腺癌	1	0	NA	NA

腫瘤類型 ^a	N	客觀反應率 (ORR)		反應持續時間 (DoR)
		%	95% CI	範圍(月數)
胃腸道基質細胞瘤	1	0	NA	NA

縮寫：PR，部分反應；NA，不適用。

^a 排除NSCLC (n=6) (dabrafenib與trametinib併用於過去核准的腫瘤類型)

^b 中位數DoR 9.8個月(95% CI: 5.3, 20.4)。

^c 中位數DoR 13.6個月(95% CI: 5.5, 26.7)。

^d 代表右設限DoR。

^e NE：無法評估。

試驗X2101 (NCT02124772)為多中心、開放性、多群組試驗，試驗對象為難治性或復發性實體腫瘤的兒童病人。C部分為trametinib與dabrafenib併用於BRAF V600E突變病人的劑量遞增部分。D部分為trametinib與dabrafenib併用於BRAF V600E突變之LGG病人的群組擴張期。主要療效結果的測量指標為ORR，由獨立審查委員會依RANO標準進行評估。

Trametinib與dabrafenib併用的療效於48位兒童病人中進行評估，包括34位LGG病人與2位HGG病人。

針對C部分與D部分的BRAF V600E突變的LGG與HGG病人，中位數年齡為10歲(範圍：1-17)；50%男性、75%白種人、8%亞洲人、3%黑人；以及58% Karnofsky/Lansky體能狀態為100。過去抗癌治療包含手術(83%)與體外放射治療(2.8%)以及全身性療法(92%)。ORR為25% (95% CI: 12%, 42%)。針對9位出現反應的病人，78%病人的DoR為≥6個月，44%病人為≥24個月。

其他試驗 – 發燒處置分析

試驗CPDR001F2301 (COMBI-i)及試驗CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

在接受dabrafenib和trametinib併用治療的病人中發現發燒現象。以dabrafenib併用trametinib治療無法切除或轉移性黑色素瘤成年病人的臨床試驗(COMBI-d及COMBI-v，N=559)及輔助治療黑色素瘤的臨床試驗 (COMBI-AD，N=435)，建議出現發燒症狀 (體溫≥38.5 °C) 時僅停用

dabrafenib。然而，在以dabrafenib併用trametinib治療無法切除或轉移性黑色素瘤 (COMBI-i 對照組，N=264) 和輔助治療黑色素瘤 (COMBI-Aplus，N=552) 的兩項後續試驗中，當病人體溫 ≥38 °C (COMBI-Aplus) 或再出現發燒症狀時 (COMBI-i；COMBI-Aplus)，建議同時停用 dabrafenib及trametinib。與試驗COMBI-d、COMBI-v及COMBI-AD相比，在COMBI-i及COMBI-Aplus兩項後續試驗中，因發燒特殊不良反應導致的第3/4級發燒、發燒伴隨併發症、因嚴重發燒不良反應而住院及其花費的時間以及永久停止治療的發生率較低。試驗COMBI-Aplus達到主要療效指標，因發燒導致的第3/4級發燒、因發燒住院或因發燒永久停止治療的比率為8.0% (95% CI: 5.9, 10.6)，對照試驗COMBI-AD為20% (95% CI: 16.3, 24.1)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

塑膠瓶裝。錠劑係包裝於高密度聚乙烯(HDPE)瓶中，瓶上附有可防兒童開啟的聚丙烯瓶蓋，瓶內含乾燥劑。

13.2 效期

請參閱外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於冰箱冷藏室(2°C ~ 8°C)。

請置於原包裝內儲存，以避免光照及受潮。

藥瓶請保持緊閉。

開封後，藥品可在30°C以下儲存30天。

15 其他

與以下產品共用仿單：

麥欣霓膜衣錠0.5毫克 衛部藥輸字第026817號

版本編號

EU SmPC: 13-Sep-2021

US PI: 22-Jun-2022

IPL#7 -CDSv3.3- 20230713_corr_20230906 (without ATC indication)

TWI -270224

製造廠: Novartis Pharma Stein A.G.

廠址: Schaffhauserstrasse Ch-4332 Stein, Switzerland

分裝及包裝廠: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

廠址: Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

二級包裝廠 (僅限「麥欣霓膜衣錠2毫克」): 裕利股份有限公司

廠址: 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商: 台灣諾華股份有限公司

地址: 台北市中山區民生東路3段2號8樓

電話: (02)2322-7777

製造廠

裕利股份有限公司(二級包裝廠) 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

Novartis Pharma Stein A.G. Schaffhauserstrasse Ch-4332 Stein, Switzerland

Novartis Pharmaceutical
Manufacturing LLC Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

藥商

台灣諾華股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號8樓