

泰伏樂	膠囊 50 毫克	 衛新藥輪字第 026578 號
TAFINLAR	Capsules 50 mg	
泰伏樂	膠囊 75 毫克	 衛新藥輪字第 026579 號
TAFINLAR	Capsules 75 mg	
Dabrafenib mesylate		
本藥項由醫師處方使用		

1. 藥品名稱
Tafinlar 50 毫克硬膠囊
Tafinlar 75 毫克硬膠囊

2. 定性定量組成
每顆膠囊含有相當於 50 毫克或 75 毫克 dabrafenib 的 dabrafenib mesylate。完整的賦形劑清單請參閱第 6.1 節。

3. 劑型
硬膠囊（膠囊）。
Tafinlar 50 毫克硬膠囊不透明的暗紅色膠囊，長約 18 毫米，膠囊殼上印有「GS TEW」及「50 mg」字樣。
Tafinlar 75 毫克硬膠囊不透明的淡粉紅色膠囊，長約 19 毫米，膠囊殼上印有「GS LHF」及「75 mg」字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症
黑色素瘤
Dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性黑色素瘤（請參閱第 5.1 節）。
黑色素瘤的輔助治療
Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 BRAF V600 突變且完全切除後之第三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病人病人。

4.2 用法用量
應由具有使用抗癌藥物之經驗的合格醫師開始施行 dabrafenib 的治療並負監管責任。
使用 dabrafenib 之前，必須先經過確效的檢測方法確認病人的腫瘤發生 BRAF V600 突變。
Dabrafenib 用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人的療效與安全性目前尚未確立，因此，dabrafenib 不可用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人（請參閱第 4.4 節與第 5.1 節）。
劑量
Dabrafenib 不論單一療法或與 trametinib 併用，建議劑量皆為 150 毫克（兩顆 75 毫克膠囊）每日兩次（相當於每日總劑量 300 毫克）。Dabrafenib 應於餐前至少 1 小時或餐後至少 2 小時服用，兩劑之間並應間隔 12 小時左右。
Dabrafenib 應於每天相同的時間服用，以提高病人的順從性。當與 dabrafenib 併用，trametinib 的建議劑量為 2 毫克每日一次 (QD)。
無法切除或轉移現象之黑色素瘤的建議劑量
Tafinlar 不論單一療法或與 trametinib 併用，建議劑量皆為口服 150 毫克每日兩次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。關於 trametinib 之用量資訊，請見 trametinib 仿單。
黑色素瘤之輔助治療的建議劑量
Tafinlar 與 trametinib 併用，建議劑量為口服 150 毫克每日兩次，直到疾病復發或出現無法接受的毒性反應達 1 年為止。關於 trametinib 之用量資訊，請見 trametinib 仿單。

非小細胞肺癌的建議劑量
Tafinlar 與 trametinib 併用，建議劑量為口服 150 毫克每日兩次，直到疾病復發或出現無法接受的毒性反應為止。關於 trametinib 之用量資訊，請見 trametinib 仿單。
治療持續時間
直到治療至病人無法再獲得效益或出現無法接受的毒性反應為止（請參閱表 2）。
劑量調整
如果服藥一劑 dabrafenib，且距離服用下一劑的時間不到 6 小時，則不可補服劑藥物。
當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，若漏服一劑 trametinib，只有在距離下一次 trametinib 服藥時間超過 12 小時的情況下，方可服用該劑 trametinib。
劑量調整
Dabrafenib 膠囊有兩種含量規格 (50 毫克與 75 毫克)，可有效因應劑量調整的兩次。
處理不良反應時可能須暫停治療，降低劑量或終止治療（請參閱表 1 和表 2）。對表皮鱗狀細胞癌(cuSCC)或新生成的原發性黑色素瘤病人應暫停治療，並建議調整劑量或暫停治療（請參閱第 4.4 節）。
如果病人的體溫 ≥ 38.5°C，應暫停治療，應評估病人是否出現感染的徵兆和症狀（請參閱第 4.4 節）。
發生葡萄膜炎時，只要有效的局部療法可控制眼部發炎作用，即不必調整劑量，若局部眼部治療效果不佳，則應暫停 dabrafenib 直到炎症的狀況解除，再以調降一個劑量階層後重新開始給藥（請參閱第 4.4 節）。
建議的劑量階層降低方式與建議的劑量調整方式分別如表 1 和表 2 所示。

劑量階層	Dabrafenib 劑量	Trametinib 劑量
	作為單一療法或與 trametinib 併用	只有當與 dabrafenib 併用時
起始劑量	150 毫克每日兩次	2 毫克每日一次
第一次降低劑量	100 毫克每日兩次	1.5 毫克每日一次
第二次降低劑量	75 毫克每日兩次	1 毫克每日一次
第三次降低劑量 （僅限併用）	50 毫克每日兩次	1 毫克每日一次

無禁忌作為單一療法或與 trametinib 併用時，都不建議將 dabrafenib 劑量調降至低於 50mg 每日兩次，合併使用時，不建議將 trametinib 劑量調降至低於 1mg 每日一次。

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

分類 (CTC-AE)	Dabrafenib 的建議劑量調整方式	Trametinib 的建議劑量調整方式
第 1 級或第 2 級（可耐受）	繼續治療並視臨床需要加以監視。	
第 2 級（無法耐受）	暫停治療，直到毒性反應降至第 0-1 級，重新開始治療時應降低一個劑量階層。	
第 3 級	永久停藥，或是暫停治療，直到降至第 0-1 級，重新開始治療時應降低一個劑量階層。	
第 4 級		

* 依不良事件常用標準術彙 (CTC-AE) 4.0 版進行臨床不良事件嚴重程度的分類

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。Dabrafenib 的劑量不可超過 150 毫克每日兩次。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 突變陽性或非皮膚癌性腫瘤、左心室射出分率 (LVEF) 降低、視網脈靜脈阻塞 (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 dabrafenib 單獨使用或與 trametinib 併用且病人的體溫 ≥ 38.5°C 時，應暫停使用 dabrafenib（請參閱表 2 的劑量調整指引）。Trametinib 則應繼續以相同劑量給藥。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鎮靜劑。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 4.4 節）。
在發燒緩解後，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 dabrafenib 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。

RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤
（請參閱第 4.4 節）。
RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤
應針對有 RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤的病人，應持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。

左心室射出分率 (LVEF) 下降/左心室功能異常
若併用 dabrafenib 與 trametinib 時發生 LVEF 較基期降低 > 10%，且射出分率低於正常值之下限(LLN)時，請參考 trametinib 仿單（第 4.2 節）調整 trametinib 劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因此調整劑量。
視網脈靜脈阻塞 (RVO) 及視網膜色素上皮剝離 (RPED)
若使用 dabrafenib 與 trametinib 合併治療期間，病人通報新發生的視覺障礙，例如中央視覺衰退、視力模糊或喪失等，請參考 trametinib 的仿單調整 trametinib 的劑量。Dabrafenib 與 trametinib 併用發生 RVO 或 RPED 時，dabrafenib 不需調整劑量。

間質性肺病 (ILD) 肺炎
Dabrafenib 與 trametinib 併用時，針對疑似患有 ILD 或肺炎的病人，包括身上出現新的或惡化的肺部症狀和觀察發現（含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸腔積水或浸潤）等症狀且尚待進一步臨床檢查的病人，請參考 trametinib 仿單調整 trametinib 劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用於 ILD 或肺炎之病人時，不須調整 dabrafenib 之劑量。

腎功能不全

族群動力學結果顯示，輕度或中度腎功能不全的病人，並不需調整劑量。目前並無任何用於中至重度腎功能不全之病人的臨床資料，因此尚無法確認其使用劑量（請參閱第 5.2 節）。肝臟代謝與膽汁分泌不足是 dabrafenib 及其代謝物的主要清除途徑。因此，中至重度肝功不全的病人可能會出現藥量升高的現象。Dabrafenib 不論單一療法或併用 trametinib，用於中至重度肝功不全的病人時都應特別小心。

非白種人病歷

目前收集有關 dabrafenib 使用於非白種人病人的安全性和療效資料尚屬有限。族群藥動學分析顯示，亞洲人和自種人病人間未在使用 dabrafenib 藥動學上表現出顯著差異。亞洲病人無須調整 dabrafenib 劑量。

老年
對 >65 歲的病人，並不須調整起始劑量。
兒童族群
Dabrafenib 用於兒童與青少年 (<18 歲) 的安全性及療效目前尚未確立。目前並無任何相關的臨床資料。以幼齡動物所進行的試驗曾發現未成年動物中未曾觀察到的 dabrafenib 不良反應（請參閱第 5.3 節）。
總論方式
膠囊應整顆用水服用。不可咀嚼或打開膠囊，也不可與食物或液體混合服用，因為 dabrafenib 的化學性質不穩定。
Dabrafenib 建議於每天每次相同時間服用，每次給藥間隔 12 小時。當 dabrafenib 和 trametinib 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。
Dabrafenib 應在餐前至少 1 小時或餐後至少 2 小時服用。若病人在服用 dabrafenib 後發生嘔吐的情形，不應重複服藥，而是在下一次預訂服藥時間再服藥。

4.3 禁忌
對活性成分或第 6.1 節中所列的任何賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

在開始 dabrafenib 和 trametinib 合併療法前，應詳閱 trametinib 之仿單。針對 trametinib 更詳盡的警語及注意事項，請參閱其仿單。
BRAF V600 檢驗
Dabrafenib 用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人的療效與安全性目前尚未確立，因此，dabrafenib 不可用於野生型 BRAF 黑色素瘤病人及野生型 BRAF 非小細胞肺癌病人（請參閱第 4.2 節與第 5.1 節）。

在使用 BRAF 抑制劑時惡化的黑色素瘤病人中，併用 dabrafenib 與 trametinib
目前對曾使用 BRAF 抑制劑時惡化、後來併用 trametinib 與 dabrafenib 的病人相關資料有限。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 5.1 節）。因此，針對上述先前曾接受 BRAF 抑制劑治療的病人，再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
不論使用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用的合併療法都有可能發生新的皮膚或非皮膚癌性腫瘤。
表皮鱗狀細胞癌 (cuSCC)
在使用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用治療的病人中，曾有發生 cuSCC 的病例報告（包括被歸類為化棘皮膚癌 (keratoacanthoma) 或混合型化棘皮膚癌亞型的病例）（參閱第 4.8 節）。在針對轉移性黑色素瘤的兩個第三期試驗 MEK115306 及 MEK116513 中，接受 dabrafenib 單一療法的病人有 10% (22/211) 發生 cuSCC 而接受 vemurafenib 單一療法的病人則有 18% (63/349) 發生 cuSCC。在轉移性黑色素瘤和晚期 NSCLC 病人中的藥效後安全性族群中，接受 dabrafenib 併用 trametinib 治療的病人有 2% (13/641) 發生 cuSCC。在轉移性黑色素瘤和晚期 NSCLC 病人中的藥效後安全性族群中，接受 cuSCC、MEK115306 試驗中，合併療法的組別首次發生 cuSCC 並確診的時間中位數為 223 天（範圍在 56 到 510 天），而單一療法的組別約為 60 天（範圍在 9 到 653 天）。在一項黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，接受 Tafinlar 併用 Mekinist 治療的病人，有 1% (6/435) 發生 cuSCC，對照接受安慰劑治療的病人，也有 1% (5/432) 發生。併用組第一次發生 cuSCC 的時間中位數約為 18 週。建議在開始使用 dabrafenib 治療前應先進行皮膚檢查，並在治療期間每月檢查一次，治療後亦應繼續檢查 6 個月，以防發生 cuSCC。在停用 dabrafenib 之後應繼續監視 6 個月，或直到開始進行另一種抗癌腫瘤治療為止。

對發生 cuSCC 的病例，應施以皮膚科切除手術，並繼續使用 dabrafenib 治療，若使用 dabrafenib 與 trametinib 的合併療法也應繼續治療，且不須調整劑量。應囑咐病人，如果出現新的病灶，一定要立即告知醫師。

新生成的原發性黑色素瘤
在臨床試驗中曾有出現新生之原發性黑色素瘤的報告。在轉移性黑色素瘤臨床試驗中，這些病例都是發生於開始 dabrafenib 單一療法的最初 5 個月期間，並且都以手術切除的方式處理，不須修改治療的方式。在一項黑色素瘤輔助治療的第三期臨床試驗中，接受 Tafinlar 併用 Mekinist 治療的病人，有 <1% (1/435) 發生新的原發性黑色素瘤，對照接受安慰劑治療的病人，也有 1% (6/432) 發生。應依照 cuSCC 段落中所描述的方式進行皮膚病灶監視。

視網脈靜脈阻塞 (RVO) 及視網膜色素上皮剝離 (RPED)
應針對有 RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤的病人，應持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。
左心室射出分率 (LVEF) 降低/左心室功能異常
若併用 dabrafenib 與 trametinib 時發生 LVEF 較基期降低 > 10%，且射出分率低於正常值之下限(LLN)時，請參考 trametinib 仿單（第 4.2 節）調整 trametinib 劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因此調整劑量。

視網脈靜脈阻塞 (RVO) 及視網膜色素上皮剝離 (RPED)
應針對有 RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤的病人，應持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。
間質性肺病 (ILD) 肺炎
Dabrafenib 與 trametinib 併用時，針對疑似患有 ILD 或肺炎的病人，包括身上出現新的或惡化的肺部症狀和觀察發現（含咳嗽、呼吸困難、缺氧、胸腔積水或浸潤）等症狀且尚待進一步臨床檢查的病人，請參考 trametinib 仿單調整 trametinib 劑量。當 dabrafenib 與 trametinib 併用於 ILD 或肺炎之病人時，不須調整 dabrafenib 之劑量。

療的方式。在一項黑色素瘤輔助治療的第三期臨床試驗中，接受 Tafinlar 併用 Mekinist 治療的病人，有 <1% (1/435) 發生新的原發性黑色素瘤，對照接受安慰劑治療的病人，也有 1% (6/432) 發生。應依照 cuSCC 段落中所描述的方式進行皮膚病灶監視。

皮膚癌性癌性腫瘤 / 復發性惡性腫瘤
在臨床試驗中，曾有發生 RAS 突變的 BRAF 野生型細胞在噁嘧唑酮 BRAF 抑制劑時，有絲分裂活化蛋白酶原激酶 (MAP 激酶) 的傳訊作用會出現異常的活化現象。在發生 RAS 突變的情況下，使用 dabrafenib 治療可能會因這種反應而造成皮膚癌性腫瘤的風險升高。在一項黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，接受 Tafinlar 併用 Mekinist 治療的病人，有 1% (5/435) 出現非皮膚癌性惡性腫瘤，而對照接受安慰劑治療的病人，則有 1% (3/432) 發生。曾有發生 RAS 相關性惡性腫瘤的報告，如使用另一種 BRAF 抑制劑治療（發生骨腫瘤癌性白血病與頸頸部非皮膚性 SCC）使用 dabrafenib 單一療法治療（胰腺癌、膽管腺癌），以及使用 dabrafenib 合併 MEK 抑制劑 (trametinib) 治療（大腸直腸癌、胰臟癌）。

開始治療之前，病人應進行頸頸部檢查（至少要進行口腔腔視目視檢查與淋巴結觸診）及胸 / 腹部電腦掃描 (CT) 掃描。治療期間，在臨床狀況適合的情況下，應對病人進行檢查，可能包括每 3 個月進行一次頸頸部檢查，以及每 6 個月進行一次胸 / 腹部 CT 掃描。建議在治療前與治療結束時，或臨床上有需要時，進行紅門檢查和骨質檢查（女性）。應視臨床需要進行全身球計數檢查。
對先前曾經罹患或目前併有 RAS 突變之癌症的病人，投予 dabrafenib 前應先權衡治療的效益與風險。當 trametinib 與 dabrafenib 合併使用時，trametinib 不須因此調整劑量。
停用 dabrafenib 之後，應繼續監視是否發生非皮膚性癌性腫瘤 / 復發性惡性腫瘤 6 個月，或直到開始進行另一種抗癌腫瘤治療為止。如果發現異常現象，應依從臨床實務進行處置。

出血

出血的案例，包括嚴重出血及致死性的出血，都曾在使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法之病人中發生（請參閱第 4.8 節）。在黑色素瘤輔助治療的第三期試驗中，共出現致死出血事件。更詳盡的資訊請見 trametinib 仿單（請參閱第 4.4 節）。

視力損傷

在臨床試驗中，使用 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 合併療法時，都曾有眼科反應的報告，包括葡萄膜炎、虹膜炎或虹膜炎樣狀態炎。治療期間應定期監測病人是否發生視覺方面的徵兆與症狀（如視力改變、畏光及眼睛疼痛）。
若局部治療能有效控制眼部發炎，則不需調整劑量。如果葡萄膜炎對局部眼科治療沒有反應，則應暫時停用 dabrafenib，直到眼部發炎緩解，再以降低一階層的劑量重新開始 dabrafenib 治療。當 trametinib 與 dabrafenib 併用時，trametinib 不須因此調整劑量。

RPED 及 RVO 也可能發生在使用合併療法的病人中。請參考 trametinib 的仿單（請參閱第 4.2 節）。當與 trametinib 併用時，dabrafenib 不須因 RVO 或 RPED 調整劑量。

發燒

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 合併使用的臨床試驗中曾有發生發燒現象的報告（請參閱第 4.8 節）。參與單一療法臨床試驗的病人有 14% 發生嚴重度的非感染性發燒事件，其定義為發燒並伴有嚴重寒顫、脫水、低血壓及/或急性腎功能不全（基礎腎功能正常的受試者）（請參閱第 4.8 節）。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在開始接受 dabrafenib 單一療法後的第一個月內發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在腎臟藥學及/或降低劑量並施以支持性照護之後都可產生良好的反應。
合併療法中發燒的嚴重度和發生率較高。合併療法中發燒的嚴重度和發生率較高。在 57% (119/209) 的病人通報發燒，其中 7% 的病人為第三級，相較於 dabrafenib 單一療法的組別只有 33% (69/211) 的病人通報發燒，2% 的病人為第三級。在有關晚期 NSCLC 的第三期試驗 BRF113928 中，dabrafenib 併用 trametinib (48%，3% 為第三級) 的發燒發生率和嚴重程度稍高於 dabrafenib 單一療法 (39%，2% 為第三級)。

針對接受 dabrafenib 與 trametinib 合併療法且發生發燒的黑色素瘤病人，約有一半第一次發燒是發生在治療開始後的第一個月，約三分之二的病人有 3 次以上的發燒。
Dabrafenib 的溶解度具有 pH 依賴性，在較高的 pH 值下，其溶解度會降低。會抑制胃酸分泌並使胃中 pH 值升高的藥物（如質子幫浦抑制剂）可能會降低 dabrafenib 的溶解度，並降低其生物利用度。目前尚未在臨床試驗中評估過 pH 值對 dabrafenib 之藥物動力學的影響。鑒於會升高 pH 值的藥物可能會降低 dabrafenib 之口服生體可用率及嘔藥量的理論風險，在使用 dabrafenib 治療期間，如果可能的話，應避免使用這些會升高胃中 pH 值的藥物。

Dabrafenib 對其他藥物的影響
Dabrafenib 是一種酵素誘導劑，並會增進藥物代謝酵素（包括 CYP3A4、CYP2Cs 與 CYP2B6）的合成，也可能會增進環氧蛋白的合成。導致透過這些酵素進行的代謝之藥物的血中濃度降低，也可能會影響某些必須經過轉運蛋白的藥物。這些藥物的血中濃度降低可能會增加其風險。可能會被誘導的酵素包括 CYP3A（肝臟與腸道 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP219 及 UGTs（葡萄糖醛糖結合酶類））。Dabrafenib 也可能會促進 Pgp 及其其他的轉運蛋白（如 MRP-2、BCRP 與 OATP1B1/1B3 的作用）。

體外試驗顯示，dabrafenib 會產生劑量依賴性的使 CYP2B6 及 CYP3A4 升高的作用。在一項臨床藥物交互作用試驗中，合併重複投予 dabrafenib（採用生體可用率較 dabrafenib 配方低的配方）時，口服 midazolam (CYP3A4 受質) 的 C_{max} 與 AUC 分別會降低 61% 與 74%。

和單獨投予 warfarin 相比較，合併投予 dabrafenib 150 毫克每日兩次與 warfarin 合併使用 S-warfarin 與 R-warfarin 的 AUC 分別降低 37% 與 33%。S-warfarin 與 R-warfarin 的 C_{max} 分別會升高 18% 與 19%。一般認為本品和許多透過代謝或主動運輸排出體外的藥物都會發生交互作用。如果其治療作用對病人極為重要，且不易依據療效或血中濃度的監測結果調整劑量，則應避免使用或謹慎使用這些藥物。在同時使用酵素誘導劑治療的病人中，投予 paracetamol 後發生肝臟損害的風險可能會較高。

會受到影響的藥物很多，但交互作用的程度則不盡相同。可能會受到影響的藥物類別包括但不限於：
• 鎮痛劑 (如 fentanyl、methadone)
• 抗生素 (如 clarithromycin、doxycycline)
• 抗癌藥物 (如 carbazitaxel)
• 抗凝血劑 (如 acenocoumarol、warfarin（請參閱第 4.4 節))
• 抗真菌 藥物 (如 carbamazepine、phenytoin、primidone、valproic acid)
• 抗精神藥物 (如 haloperidol)
• 鈣離子通道阻斷劑 (如 diltiazem、felodipine、nicardipine、nifedipine、verapamil)
• 強心配體藥物 (如 digoxin，請參閱第 4.4 節)
• 免疫抑制劑 (如 dexamethasone、methylprednisolone)
• HIV 抗病毒 劑 (如 amprevaniv、atazanavir、darunavir、delavirdine、efavirenz、fosamprenavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、saquinavir、tipranavir)
• 荷爾蒙避孕藥 (請參閱第 4.6 節)
• 安眠藥 (如 diazepam、midazolam、zolpidem)
• 免疫抑制剂 (如 cyclosporin、tacrolimus、sirolimus)
• 透過 CYP3A4 作用代謝的 Statin 類藥物 (如 atorvastatin、simvastatin)

誘導作用可能會在重複投予 dabrafenib 的 3 天後開始出現。停用 dabrafenib 之後，誘導作用會逐漸消退，且 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2P19、UDP 葡萄糖醛糖轉移酶 (UGT) 及轉運體之敏感受質的濃度可能會升高，因此應監視病人是否出現毒性的副作用。
視網脈靜脈阻塞 (RVO) 及視網膜色素上皮剝離 (RPED)
應針對有 RAS 突變陽性非皮膚癌性腫瘤的病人，應持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。

紅疹

臨床試驗中大約有 25% 使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人被觀察到有紅疹的現象發生。請參考 trametinib 仿單第 4.4 節以取得更多資訊。

橫紋肌溶解症

曾使用使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人被通報發生橫紋肌溶解症（請參閱 4.8 節）。請參考 trametinib 仿單第 4.4 節以取得更多資訊。

胰臟炎

在轉移性黑色素瘤臨床試驗中，使用 dabrafenib 單一療法或與

trametinib 併用的合併療法的病人曾有 <1% 通報發生胰臟炎，而在 NSCLC 試驗中，dabrafenib 併用 trametinib 合併療法的病人約有 4% 通報胰臟炎。其中有一例是發生於黑色素瘤病人 dabrafenib 投藥的第一天，並且在降低劑量重新投藥後又再度發生。在一項黑色素瘤輔助治療的試驗中，接受 Tafinlar 併用 Mekinist 治療的病人，有 1% 通報胰臟炎，而接受安慰劑治療的病人，通報人數則 <1%。如果發生不明原因的腹痛，應立即進行檢查，包括檢測血清澱粉酶與脂肪酶。對發生胰臟炎後重新開始使用 dabrafenib 的病人，應密切監視。

深部靜脈血栓症 (DVT) 肺栓塞 (PE)

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法可能發生肺栓塞或深部靜脈血栓症。若病人發生相關症狀（如呼吸吸促、胸痛或手脚水腫，應該盡快尋求醫療協助。若發生危及生命的肺栓塞，則應永久停用 dabrafenib 及 trametinib。

胃腸道異常

曾使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法而導致結腸炎、胃痛穿孔的案例被通報，包含死亡案件（請參閱第 4.8 節）。請參考 trametinib 仿單以取得更多資訊。

其他藥品對 dabrafenib 的影響

Dabrafenib 為 CYP2C8 與 CYP3A4 的作用受質。應盡可能避免使用這些酵素的強效誘劑，因為這些藥物可能會降低 dabrafenib 的療效（請參閱第 4.5 節）。
曾升高胃中 pH 值的藥物可能會降低 dabrafenib 的生體可用率，因此應盡可能避免使用（請參閱第 4.5 節）。

Dabrafenib 對其他藥品的影响

Dabrafenib 是一種可能會使許多常用藥物療效喪失的代謝酵素誘導劑（請參閱第 4.5 節中的範例）。因此，在開始使用 dabrafenib 治療時，一定要進行藥物使用審查 (DUR)。如果無法監測療效及調整劑量，通常應避免將 dabrafenib 與屬於某些代謝酵素或轉運蛋白之敏感受質的藥物合併使用（請參閱第 4.5 節）。

將 dabrafenib 與 warfarin 合併投予會導致 warfarin 的藥量降低。將 dabrafenib 與 warfarin 併用及停用 dabrafenib 時應謹慎，並建議進行額外的國際標準化比值 (INR) 監測（請參閱第 4.5 節）。

將 dabrafenib 與 digoxin 合併投予可能會導致 digoxin 的藥量降低。將 digoxin（一種轉運蛋白的受質）與 dabrafenib 併用及停用 dabrafenib 時應謹慎，並建議進行額外的 digoxin 監測（請參閱第 4.5 節）。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他型式的交互作用
其他藥物對 dabrafenib 的影響
Dabrafenib 主要由依諾昔素 CYP2C8 與 CYP3A4 代謝，其活性代謝物羟基 dabrafenib 與去甲基 dabrafenib 則進一步被 CYP3A4 代謝。因此，會強效抑制或誘導 CYP2C8 或 CYP3A4 之作用的藥物分別可能會升高或降低 dabrafenib 的濃度。在使用 dabrafenib 治療期間，如可能應選擇使用其他替代藥物。如果要將強效的抑制劑（如 ketoconazole、gemfibrozil、nefazodone、clarithromycin、ritonavir、saquinavir、telithromycin、itraconazole、voriconazole、posaconazole、atazanavir、利 dabrafenib 的強效誘導劑（如 rifampicin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或聖約翰草（黃葉連翹））合併投予。
和單獨投予 dabrafenib 75 毫克每日兩次相比較，將 ketoconazole (CYP3A4 抑制劑) 400 毫克每日一次和 dabrafenib 75 毫克每日兩次合併投予會導致 dabrafenib 的 AUC 升高 71%，並使 dabrafenib 的 C_{max} 升高 33%。合併投予會導致羟基去甲基 dabrafenib 的 AUC 升高 (分別會升高 82% 與 68%)。羟基 dabrafenib 的 AUC 則會降低 16%。

和單獨投予 dabrafenib 75 毫克每日兩次相比較，將 gemfibrozil (CYP2C8 抑制劑) 600 毫克每日兩次和 dabrafenib 75 毫克每日兩次合併投予會導致 dabrafenib 的 AUC 升高 47%，但並不改變 dabrafenib 的 C_{max}。Gemfibrozil 對 dabrafenib 之代謝物的全身藥量並不會造成臨床關聯性的影響 (<13%)。
Dabrafenib 的溶解度具有 pH 依賴性，在較高的 pH 值下，其溶解度會降低。會抑制胃酸分泌並使胃中 pH 值升高的藥物（如質子幫浦抑制剂）可能會降低 dabrafenib 的溶解度，並降低其生物利用度。目前尚未在臨床試驗中評估過 pH 值對 dabrafenib 之藥物動力學的影響。鑒於會升高 pH 值的藥物可能會降低 dabrafenib 之口服生體可用率及嘔藥量的理論風險，在使用 dabrafenib 治療期間，如果可能的話，應避免使用這些會升高胃中 pH 值的藥物。
Dabrafenib 對其他藥物的影響
Dabrafenib 是一種酵素誘導劑，並會增進藥物代謝酵素（包括 CYP3A4、CYP2Cs 與 CYP2B6）的合成，也可能會增進環氧蛋白的合成。導致透過這些酵素進行的代謝之藥物的血中濃度降低，也可能會影響某些必須經過轉運蛋白的藥物。這些藥物的血中濃度降低可能會增加其風險。可能會被誘導的酵素包括 CYP3A（肝臟與腸道 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP219 及 UGTs（葡萄糖醛糖結合酶類））。Dabrafenib 也可能會促進 Pgp 及其其他的轉運蛋白（如 MRP-2、BCRP 與 OATP1B1/1B3 的作用）。

體外試驗顯示，dabrafenib 會產生劑量依賴性的使 CYP2B6 及 CYP3A4 升高的作用。在一項臨床藥物交互作用試驗中，合併重複投予 dabrafenib（採用生體可用率較 dabrafenib 配方低的配方）時，口服 midazolam (CYP3A4 受質) 的 C_{max} 與 AUC 分別會降低 61% 與 74%。

和單獨投予 warfarin 相比較，合併投予 dabrafenib 150 毫克每日兩次與 warfarin 合併使用 S-warfarin 與 R-warfarin 的 AUC 分別降低 37% 與 33%。S-warfarin 與 R-warfarin 的 C_{max} 分別會升高 18% 與 19%。一般認為本品和許多透過代謝或主動運輸排出體外的藥物都會發生交互作用。如果其治療作用對病人極為重要，且不易依據療效或血中濃度的監測結果調整劑量，則應避免使用或謹慎使用這些藥物。在同時使用酵素誘導劑治療的病人中，投予 paracetamol 後發生肝臟損害的風險可能會較高。

會受到影響的藥物很多，但交互作用的

¹⁾ 鼻咽癌亦包含咽喉癌。
²⁾ 嗜中性粒減少症亦包含嗜中性白血球減少症合併發燒，以及嗜中性粒計數減少伴隨中度嗜中性粒減少症標準的病例。
³⁾ 頭痛亦包含急慢性疼痛。
⁴⁾ 腫脹亦包含發疹。
⁵⁾ 眼睛紅腫腫痛腫癢亦包含紅絲眼腫眼痛眼癢。
⁶⁾ 頭痛紅腫亦包含黃斑部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二百項出血事件用語。
⁸⁾ 高血壓亦包含高血壓危象。
⁹⁾ 咳嗽亦包含有痰咳嗽。
¹⁰⁾ 頭痛亦包含上腹痛和下腹痛。
¹¹⁾ 皮疹亦包含斑丘疹、水泡型皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、丘疹、播膿性皮疹、結節性皮疹、疣狀型皮疹和皮膚腫脹。
¹²⁾ 皮膚敏感亦包含乾癢症和乾皮症。
¹³⁾ 發紅亦包含全身性發紅。
¹⁴⁾ 皮膚腫脹亦包含全身性腫脹和生殖器官腫脹。
¹⁵⁾ 肌肉疼痛亦包含肌肉疼痛、筋痛和肌肉骨骼痛痛。
¹⁶⁾ 肌肉疼痛亦包含肌肉疼痛、筋痛和肌肉骨骼腫脹。
¹⁷⁾ 發熱亦包含發燒過熱。
¹⁸⁾ 疲勞亦包含疲弱和不適。
¹⁹⁾ 周邊水腫亦包含周邊腫脹。
²⁰⁾ 丙酸醯輔酶A升高亦包含計關酵素系升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常和血清尿酸轉移酶升高。
²¹⁾ 天冬氨酸轉胺酶升高亦包含計關酵素系升高、肝功能檢測值升高、肝功能檢測異常和血清尿酸轉移酶升高。
NR : 未報導

關於 Dabrafenib 與 trametinib 併用導致心臟疾患的上半後數鐘

常見 心悸過緩*、心跳速率降低。

* 來自使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的臨床試驗中收集到的心跳速率數據及嚴重不良反應的案例通報。

特定不良反應的說明

表皮鱗狀腫瘤

在 MEK115306 試驗中使用 dabrafenib 單一療法的人會有 10% 發生表皮鱗狀細胞癌（包括被歸類為角化棘皮瘤（keratoacanthoma）或混合型角化棘皮瘤型的病例），其中約有 70% 的事件是發生於最初 12 週的治療期間，中位發生時間為 8 週。在 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的發生嚴重安全性族群中，2% 的病人發生表皮鱗狀細胞癌，且事件發生時間晚於接受 dabrafenib 單一療法、發生時間中位數為 31 週。接受 dabrafenib 單一療法合併 trametinib 的病人在發生 uSCC 後都繼續接受治療且未改變劑量。

新發生的原發性黑色素瘤
在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗中曾出現新發生之原發性黑色素瘤的報告。這些病例均是於手術切除的方式處理，且不需要修改治療的方式（請參閱第 4.4 節）。在第二期 NSCLC 研究（BRF113928）未通報新發生的原發性黑色素瘤。

非皮膚性惡性腫瘤

BRAF 野生型細胞癌於 BRAF 抑制劑時，MAP 激酶傳訊作用會出現活化的現象，這可能會導致發生非皮膚性惡性腫瘤的風險升高，包括帶有 RAS 突變的腫瘤（請參閱第 4.4 節）。在發覺之安全性族群中，使用 dabrafenib 單一療法的病人有 1% (6/586) 被通報發生非皮膚性惡性腫瘤，使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的病人有 1% (7/641) 被通報發生非皮膚性惡性腫瘤。曾在有使用 dabrafenib 單一療法或 dabrafenib 與 trametinib 合併療法治療期間發生 RAS 發變性惡性腫瘤的病例。應依據臨床狀況對病人進行監視。

出血

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法曾有出血案例發生，包括嚴重出血及致命性出血。請參閱 trametinib 仿單。

LVFV 降低 / 左心室功能異常

使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法的發覺後安全性族群中，有 8% (54/641) 病人曾通報有 LVFV 降低的現象。大部份病例均沒有症狀，並且可以逆轉。Dabrafenib 的臨床試驗並未收錄 LVFV 低於公認之正常值下限的病人。左心室功能異常的病人使用 dabrafenib 與 trametinib 併用之合併療法時應特別小心。請參閱 trametinib 仿單。

發燒

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗中曾有發生發燒反應的報告。嚴重發燒的案例在合併療法中較多（請參閱 4.4 節）。在使用 dabrafenib 與 trametinib 合併療法且有發燒的病人中，約有一半是在治療開始的第一個月內發生，而約有三分之一的人病人有 3 次以上的發燒。接受 dabrafenib 單一療法的發覺後安全性族群中有 1% 發生嚴重的非感染性發燒事件，其表現為發燒並伴有嚴重寒顫、脫水、低血壓及 / 或急性腎功能性腎不全（基礎腎功能正常的受試者）。這些嚴重的非感染性發燒事件通常都是在治療的第一個月內開始發生。發生嚴重非感染性發燒事件的病人在接受給藥及 / 或降低劑量並施以支持性照護之後都可產生良好的反應（請參閱第 4.2 節與第 4.4 節）。

肝臟反應

臨床試驗中，dabrafenib 與 trametinib 合併療法曾有肝臟不良反應被通報。請參閱 trametinib 仿單。

高血壓

不論病人是否有高血壓病史，都曾有用使用 dabrafenib 與 trametinib 併用之合併療法後發生血壓上升的案例。應在開始治療前測量血壓，且整個療程中都需監測，需要時可採用高血壓的標準治療。

關節痛

在 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法的臨床試驗發覺後安全性族群中，關節痛報告極常見，分別為 25% 及 26%，但這些病例主要都屬於第 1 和第 2 級反應，第 3 級反應很少見 (<1%)，且並無任何發生第 4 級反應的報告。

低磷血症血症

在 dabrafenib 單一療法的臨床試驗發覺後安全性族群（7%）以及與 trametinib 併用之合併療法的第三期試驗（3 到 4%）中，常有發生低磷血症血症的報告。應注意的是，在單一療法中，這些病例約有半數（4%）屬於第 3 級反應，合併療法中則只有 1% 屬於第 3 級反應。

視網膜炎

在使用 dabrafenib 單一療法及與 trametinib 併用之合併療法治療的受試者中，曾有發生視網膜炎的報告。如果發生不明原因的腫脹，應立即進行檢查，包括檢測血清黃斑病和脂肪酶。對發生視網膜炎後重新開始使用 dabrafenib 的病人，應密切監視（請參閱第 4.4 節）。

腎衰竭

因發燒所引起之腎前性氮血症或肉芽腫性腎炎未發生腎衰竭的病例很少見。不過，目前尚未針對對腎功能不全（定義為肌酐值 >1.5 倍 ULN）的病人進行過 dabrafenib 的試驗。對這類病人應謹慎從事（請參閱第 4.4 節）。

特殊族群

老年人

在 dabrafenib 的發覺後安全性族群中 (N=578)，有 22% 的病人為 65 歲（含）以上，並有 6% 的病人為 75 歲（含）以上。和較年輕的受試者 (<65 歲）比較，≥65 歲的受試者有較多人發生不良反應。此外，年齡較大的病人有較多（22% 比 12%）或暫時停藥（39% 比 27%）的病例。相較於 ≥65 歲大的病人發生嚴重不良反應的比例也要高於較年輕的病人（41% 比 22%）。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並無任何整體性的療效差異。
在 dabrafenib 併用 trametinib 的發覺後安全性族群 (n=641) 中，180 位病人（28%）年齡 ≥65 歲，50 位病人（8%）年齡 ≥75 歲。在所有試驗中，發生不良反應的病人比例在 ≥65 歲與 ≥65 歲之間相似。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。

4.9 過量

Dabrafenib 使用過量並無任何特定的治療方式。 如果使用過量，應對病人施以支持性治療，並視需要進行適當的監視。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性
藥物治療分類：抗腫瘤劑，蛋白質激酶抑制劑，ATC 編碼：L01XE23。
作用機制
Dabrafenib 是一種 RAF 激酶抑制劑。BRAF 發生致癌性突變會促使 RAS/RAF/MEK/ERK 途徑發生持續性活化。在特定的癌症中，輸出 BRAF 突變的頻率相當高，包括約 50% 的黑色素瘤。最常見的 BRAF 突變為 V600E。在發生於黑色素瘤的 BRAF 突變中約佔 90%。
在生化分析中所獲得的臨床前資料顯示，dabrafenib 可抑制密碼子 600 突變所造成活化的 BRAF 激酶（表 6）。

表 6：Dabrafenib 對 RAF 激酶的激酶抑制活性

激酶	抑制濃度 50 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V60D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

體外試驗及動物模型試驗顯示，dabrafenib 會抑制 BRAF V600E 突變型黑色素瘤細胞譜系的下游藥效生物標記（磷酸化 MEK）也會抑制其細胞生存作用。

在患有 BRAF V600 突變型黑色素瘤的受試者中，相對於基礎值，投予 dabrafenib 會使腫瘤標記的磷酸化 ERK 受到抑制。

與 trametinib 併用

Trametinib 是一種可逆、高選擇性的有絲分裂細胞外訊號調節劑 (MEK1) 及 MEK2 的異位抑制劑。MEK 蛋白是細胞外訊號通路 (ERK) 路徑的組成之一，由於 trametinib 和 dabrafenib 能抑制此路徑上的兩種激酶，MEK 及 RAF，因此合併使用能共同抑制的作用。體外試驗顯示，dabrafenib 與 trametinib 合併使用對 BRAF V600E 突變型的黑色素瘤有腫瘤細胞株抑制效果。體內試驗顯示能延緩 BRAF V600 突變型黑色素瘤之異種移植腫瘤產生抗藥性。
確認 BRAF 突變狀態
使用 dabrafenib 單一療法或與 trametinib 併用之合併療法前，必須以經過確效的檢測方法確認病人的腫瘤狀態為 BRAF V600 突變類型。在第二期與第三期臨床試驗中，篩選適合的病人時必須集中檢測 BRAF V600 突變，亦即針對原發性轉移的腫瘤標本進行 BRAF 突變分析。以試驗專用分析 (LLO) 檢測原發腫瘤或轉移性肿瘤的腫瘤。此 LLO 是一種具有對偶基因特異性的聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分析，可針對以編馬林庫固定以石蠟包埋 (FFPE) 之腫瘤組織中所提取的 DNA 進行分析。此分析專門用於檢測 V600E 與 V600K 突變。只有罹患 BRAF V600E 或 V600K 突變型性腫瘤的病人適合參與試驗。

之後再以有 CE 認證標記的 bioMerieux (bMx) ThxID BRAF 確認分析重新檢測所有病人的樣本。bMx ThxID BRAF 分析是一種具有對偶基因特異性的 PCR 分析，可針對 FFPE 腫瘤組織中所提取的 DNA 進行分析。此分析可檢測 BRAF V600E 與 V600K 突變，且具有高度的敏感性（利用 FFPE 組織中所提取的 DNA，在野生型基因序列中，最低可檢出 5% 的 V600E 與 V600K 序列）。採用追溯性與 Sanger 定序分析所進行的非臨床試驗與臨床試驗顯示，此分析亦可檢測較不常見的 BRAF V600D 突變與 V600E/ K601E 突變，但敏感度較低。在非臨床試驗與臨床試驗中 (n=876)，就 ThxID BRAF 分析結果為突變陽性，隨後以參考方法進行定序的樣本而言，此分析的特異性為 94%。

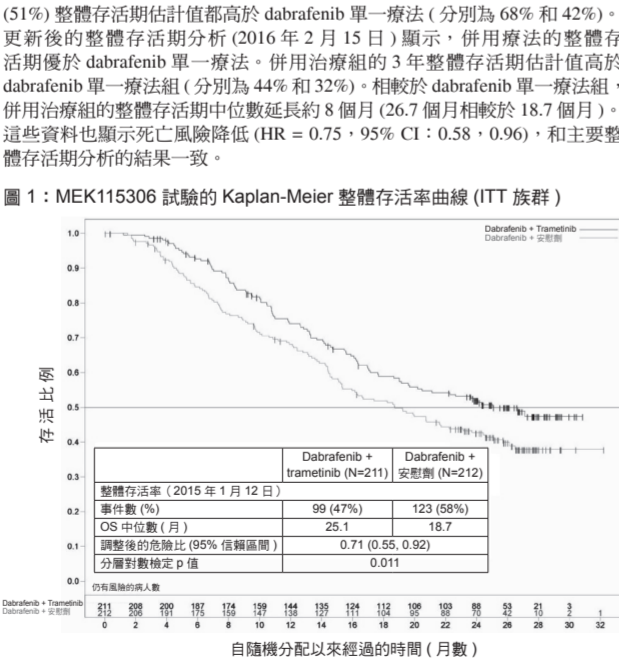
臨床療效與安全性
黑色素瘤

• Dabrafenib 與 trametinib 合併療法

• 未曾接受治療的病人

以 trametinib 建議劑量（2 mg 每天一次）併用 dabrafenib（150 mg 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或病人時的安全性和療效，並在第三期 III 期試驗及一項支持性第 VII 期試驗中被探討。MEK115306 (COMBI-I) 試驗
MEK115306 是一項 III 期、隨機、雙盲試驗，目的是在罹患無法切除（第 III 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 併用療法相對於 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) 其中一種療法；多數受試者都是白種人 (> 99%) 和女性 (53%)，且年齡中位數為 56 歲 (<28% ≥ 65 歲)。大多數的受試者都有第 IV 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%)，且患有臟器病變 (73%)。大多數的受試者都有 BRAF V600E 突變 (85%)，該試驗並未納入罹患惡腫瘤轉移的受試者。
最終整體存活期分析 (2015 年 1 月 12 日) 顯示，併用療法的整體存活期在統計上顯著優於 dabrafenib 單一療法（圖 1）。併用治療組的 1 年 (74%) 和 2 年 (51%) 整體存活期估計值都高於 dabrafenib 單一療法（分別為 68% 和 42%）。更新後的整體存活期分析 (2016 年 2 月 15 日) 顯示，併用療法的整體存活期優於 dabrafenib 單一療法。併用治療組的 3 年整體存活期估計值高於 dabrafenib 單一療法組，分別為 44% 和 32%）。相較於 dabrafenib 單一療法組，併用治療組的整體存活期中位數延長約 8 個月 (26.7 個月相較於 18.7 個月)。這些資料也顯示死亡風險降低 (HR = 0.75，95% CI: 0.58，0.96)，和主要整體存活期分析的結果一致。

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



在主要評估指標 (PFS) 和次要評估指標 (ORR) 方面，都有觀察到統計學上顯著的改善，也觀察到較長的反應持續時間（表 7）。

表 7：MEK115306 (COMBI-I) 試驗的療效結果

評估指標	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib (N=212)
截止日期	2013 年 8 月 26 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)
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)

危險比 (95% 信賴區間)	0.75 (0.57, 0.99)	0.67 (0.53, 0.84)		
P 值	0.035	<0.001		
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)
ORR 差值 (95% 信賴區間)	15 ^{c)} (5.9, 24.5)	15 ^{c)} (6.0, 24.5)		
P 值	0.0015	0.0014		
反應期間 (DoR) ^{d)} 中位數 (月) (95% 信賴區間)	9.2 ^{e)} (7.4, NR)	10.2 ^{e)} (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – 無惡化存活期 (試驗上未評估)
b – 整體反應率 = 完全反應 + 部分反應
c – 反應期差值
d – 在數據通報時，大多數 (≥ 99%) 主持人評估反應仍在持續進行
e – ORR 差值是以末四捨五入的 ORR 結果計算出
NR = 未達成

MEK116513 (COMBI-V) 試驗
MEK116513 號試驗是一項 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 單一療法。多數受試者都是白種人 (> 96%) 和男性 (55%)，且年齡中位數為 55 歲 (24% ≥ 65 歲)。大多數的受試者都有第 IV 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%)，且患有臟器病變 (78%)。整體而言，54% 的受試者在基期時腫瘤部位 < 3 處。大多數的受試者都有 BRAF V600E 突變型性黑色素瘤 (89%)，該試驗並未納入罹患惡腫瘤轉移的受試者。

更新後的整體存活率分析 (2015 年 3 月 13 日) 顯示，併用療法的整體存活率在統計上顯著優於 vemurafenib 單一療法（圖 2）。12 個月整體存活率估計值在併用療法方面為 72%，在 vemurafenib 方面為 65%。更新後的整體存活率分析 (2016 年 7 月 15 日) 顯示，併用療法的整體存活率優於 vemurafenib 單一療法。併用療法的 3 年整體存活率估計值為 45%，而 vemurafenib 組則為 31%。相較於 vemurafenib 單一療法組，併用治療的整體存活率中位數延長約 8 個月 (26.1 個月相較於 17.8 個月)。這些資料也顯示死亡風險降低 (HR = 0.68，95% CI: 0.56，0.83)，和主要整體存活率分析的結果一致。

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

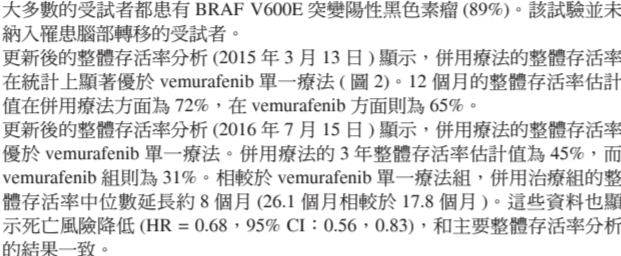


圖 3：整體存活率的 Kaplan-Meier 曲線圖 (BREAK-3) (2012 年 12 月 18 日)

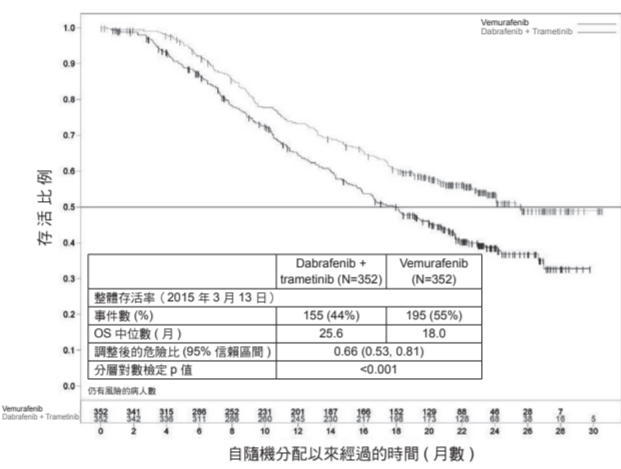


圖 4：BRAF 抑制劑療法

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

BRF113220 號試驗的 B 部分包含一個由 26 名為使用 BRAF 抑制劑時惡化的病人所組成的群組。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 4.4 節）。由試驗主持人評定且經確認的反應率為 15% (95% CI: 4.4, 34%)，而 PFS 中位數為 3.6 個月 (95% CI: 1.9, 5.2)，為 45% 於本試驗 C 部分中，從 dabrafenib 單一療法換成反應率 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。在這些病例中，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)。

• Dabrafenib 單一療法

有 3 項試驗 (BRF113683 [BREAK-3]、BRF113929 [BREAK-MB] 和 BRF113110 [BREAK-2]) 曾針對患有 BRAF V600 突變陽性且無法切除或有轉移現象之黑色素瘤的成人病人，包括發生 BRAF V600E 及 / 或 V600K 突變的病人，評估使用 dabrafenib 治療的療效。
這些試驗共收錄 402 位患有 BRAF V600 突變的受試者及 49 位發生 BRAF V600K 突變的受試者。患有由 V600E 以外之 BRAF 突變所促發之黑色素瘤的病人，都被排除於療效確認試驗之外，至於單臂試驗中的發生 V600K 突變的病人，其療效與 V600E 突變者為低。
在發芽 V600E 及 V600K 以外之 BRAF V600 突變的黑色素瘤病人方面，目前並無任何相關的資料。目前尚未研究過 dabrafenib 對先前曾使用蛋白質質激酶抑制劑治療過病人的療效。
BRF115522 / CCRB436F2301 (COMBI-AD) 試驗
Tafinlar 併用 Mekinist 的療效和安全性，在一項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗中進行探討。該試驗為帶有 BRAF V600 突變，接受完全切除後的第三期黑色素瘤受試者。這項試驗係針對患有 BRAF V600E 突變陽性晚期 (無法切除之第三期) 期，或轉移性 (第 IV 期) 黑色素瘤且先前未接受治療的病人比較 dabrafenib 與 dacarbazine (DTIC) 的療效。患有 V600E 以外之 BRAF 突變所促發之黑色素瘤的病人都被排除於試驗之外。
這項試驗的主要目標為評估 dabrafenib 在由研究人員進行評估之無惡化存活時間 (PFS) 方面的療效，以及和 DTIC 進行比較。DTIC 組的病人在經廣泛放射評估確定出現初始惡化的現象之後，允許併接受 dabrafenib 治療。兩個治療組的基態特性大致相當。有 60% 的療法為男性，有 99.6% 為高加索人；中位年齡為 52 歲，有 21% 的病人 ≥ 65 歲，有 98.4% 之病人為 ECOG 狀態為 0 或 1，並有 97% 的病人患有轉移性疾病。

在以 2011 年 12 月 19 日截止之資料所進行的預設分析中，主要終點指標 PFS 達到預期的改善 (HR=0.30；95% CI 為 0.18，0.51；p<0.0001)。主要分析亦包括追蹤 6 個月之後的療效相關結果列表於表 9。以 2012 年 12 月 18 日截止之資料為基礎所進行之進一步事後分析的整體存活率資料如圖 3 所示。

表 9：對先前未接受治療之病人的療效 (BREAK-3 試驗，2012 年 6 月 25 日)				
	2011 年 12 月 19 日的資料		2012 年 6 月 25 日的資料	
	Dabrafenib (N=187)	DTIC (N=63)	Dabrafenib (N=187)	DTIC (N=63)
無惡化存活時間				
中位數，月 (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.51)		0.37 (0.24, 0.58)	
P<0.0001				P<0.0001
整體療效反應率 ^{a)}				
% (95% CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
療效反應持續時間				
中位數，月 (95% CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

縮寫字：CI：信賴區間；DTIC：dacarbazine；HR：風險比率；NR：未達到
^{a)} 定義為完全療效反應，部份療效反應。

根據 2012 年 6 月 25 日截止之資料，在 63 位隨機分配至 DTIC 組的受試者中有 35 位 (55.6%) 改接受 dabrafenib，並有 63% 隨機分配至 dabrafenib 組的受試者及 79% 隨機分配 DTIC 組的受試者出現惡化現象或死亡。改接受 dabrafenib 治療後的中位 PFS 為 4.4 個月。

表 10：主要分析及事後分析的存活率資料				
截止日	治療藥物	死亡病例數 (%)	風險比率 (95% CI)	
2011 年 12 月 19 日	DTIC	9 (14%)	0.61	
	dabrafenib	21 (11%)	(0.25, 1.48) ^{a)}	
2012 年 6 月 25 日	DTIC	21 (33%)	0.75	
	dabrafenib	55 (29%)	(0.44, 1.29) ^{a)}	
2012 年 12 月 18 日	DTIC	28 (44%)	0.76	
	dabrafenib	78 (42%)	(0.48, 1.21) ^{a)}	

^{a)} 並未設限 (censor) 在改接受 dabrafenib 的時間點
更新後的整體存活率分析 (2015 年 3 月 13 日) 顯示，併用療法的整體存活