

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。

不良反應之描述

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 的病人會有出血事件發生，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。在嚴重發生之安全性族群中，以 trametinib 併用 dabrafenib 的病人有 1% (8/644) 發生致命性腦內出血。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，在曾接受手術治療的非小細胞肺癌病患之試驗中為 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，應給予病患臨床上升必要之治療（請參閱第 4.4 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。在嚴重發生之安全性族群中，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 低於該醫務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 4.2 和 4.4 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 4.4 節和第 4.8 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。其後可於臨床上升必要時繼續進行肝臟監測（請參閱第 4.4 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 4.4 節）。

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 VIII 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）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）分類。

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)。大多數受試者都有第 IV 期 C 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。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，相較於 dabrafenib 單一療法，併用治療的整體存活期情形較佳。併用治療組的 3 年整體存活期估計值高於 dabrafenib 單一療法 (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約延長 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。

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)。大多數受試者都有第 IV 期 C 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。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，相較於 dabrafenib 單一療法，併用治療的整體存活期情形較佳。併用治療組的 3 年整體存活期估計值高於 dabrafenib 單一療法 (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約延長 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。

在臨床試驗中以 trametinib 併用 dabrafenib 的病人中，曾通報視網膜病的案例。請參閱 dabrafenib 的仿單（第 4.4 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 的嚴重後安全性族群 (n=641) 中，180 位病患 (28%) 年齡 ≥65 歲，50 位病患 (8%) 年齡 ≥75 歲。在兩項試驗中，發生不良反應的病人的比例在 <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。

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 5.2 節）。針對對重度腎功能不全病人，應謹慎使用 trametinib（請參閱第 4.2 節和第 4.4 節）。

肝功能不全

無需針對輕度或中度腎功能不全病人調整劑量（請參閱第 5.2 節）。針對對重度腎功能不全病人，應謹慎使用 trametinib（請參閱第 4.2 節和第 4.4 節）。

4.9 用藥過量

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 毫克劑量。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。

5 藥理學性質

5.1 藥效特性

藥物治療組別：抗腫瘤劑、蛋白激酶抑制劑、ATC 代碼：L01XE25

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蛋白激酶 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) 透過之重要組成。在黑色素瘤與其他癌症中，此途徑常常被突變形式的 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、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。原發性腫瘤或未自轉移部位的腫瘤樣本以 Response Genetics Inc. 所開發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，所有病人的檢體均含有 CE 認證的 bioMerieux (bMx) ThkD BRAF 專確效分析法再次檢測。bMx ThkD 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）。採用回測性雙向 Sanger 定序分析的而非臨床和臨床試驗數據。此項檢測也能以較低的敏感度，偵測出不常見的 BRAF V600D 突變和 V600E/K601E 突變。源自非臨床試驗臨床試驗 (n = 876)、根據 ThkD BRAF 分析法為突變陽性，其後並以對照方法定序的檢體中，該分析法的準確度為 94%。

藥效學效用 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（一種細胞增殖的標記）表現，以及增加 p27（一種細胞週期的標記）。以每日一次 2 毫克的劑量反復治療後，觀察到的平均 trametinib 濃度，係超過每 24 小時給藥一次的臨床前目標濃度，藉此提供持久的 MEK 路徑抑制效果。

臨床療效與安全性
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** 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 VIII 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）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）分類。

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)。大多數受試者都有第 IV 期 C 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。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，相較於 dabrafenib 單一療法，併用治療的整體存活期情形較佳。併用治療組的 3 年整體存活期估計值高於 dabrafenib 單一療法 (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約延長 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。

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)。大多數受試者都有第 IV 期 C 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。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，相較於 dabrafenib 單一療法，併用治療的整體存活期情形較佳。併用治療組的 3 年整體存活期估計值高於 dabrafenib 單一療法 (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約延長 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。

在臨床試驗中以 trametinib 併用 dabrafenib 的病人中，曾通報視網膜病的案例。請參閱 dabrafenib 的仿單（第 4.4 節）。

特殊族群

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 的嚴重後安全性族群 (n=641) 中，180 位病患 (28%) 年齡 ≥65 歲，50 位病患 (8%) 年齡 ≥75 歲。在兩項試驗中，發生不良反應的病人的比例在 <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。

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 5.2 節）。針對對重度腎功能不全病人，應謹慎使用 trametinib（請參閱第 4.2 節和第 4.4 節）。

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 的嚴重後安全性族群 (n=641) 中，180 位病患 (28%) 年齡 ≥65 歲，50 位病患 (8%) 年齡 ≥75 歲。在兩項試驗中，發生不良反應的病人的比例在 <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。

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

評估指標	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 4 月 12 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)	8.9 (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 (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 – 在數據可用時，大多數 (> 59%) 主持人評估的反應 (response) 仍維持著
e – ORR 差值係以末四捨五入的 ORR 結果計算出
NR = 未達成

MEK116513 (COMBI-v) 試驗 MEK116513 是一項二組、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病人中，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）分類。

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)。大多數的受試者都有第 IV 期 C 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。大多數的受試者都帶有 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。

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 個月的整體存活率估計值在併用療法方面為 72%，在 vemurafenib 方面則為 65%。更新後的 OS 分析 (2016 年 7 月 15 日) 顯示，相較於 vemurafenib 單一療法，併用治療的 OS 情形較佳。併用治療組的 3 年 OS 估計值為 45%，而 vemurafenib 組則為 31%。相較於 vemurafenib 單一療法組，併用治療組的 OS 中位數約延長 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 OS 分析的結果一致。

	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)		
整體存活率 (2015 年 3 月 13 日)	25 (44%)	195 (55%)		
OS 中位數 (月) (95% 信賴區間)	15.6 (10.4, 20.8)	15.0 (10.4, 20.8)	0.66 (0.53, 0.81)	<0.001
分類對數檢定 P 值				
自隨機分配以來經過的時間 (月數)				

次要評估指標 PFS 和 ORR 方面都觀察到統計上顯著的改善，也觀察到較長的反應持續時間 (表 8)。

評估指標	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)		
無惡化存活期 (PFS) ^a				
疾病惡化或死亡, n (%)	166 (47)	217 (62)		
PFS 中位數 (月) (95% 信賴區間)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	0.56 (0.46, 0.69)	<0.001
P 值				
整體反應率 (ORR) ^b (95% 信賴區間)	226 (64)	180 (51)		
ORR 差值 (95% 信賴區間)	13 (5.7, 20.2)			
P 值	0.0005			
反應期間 (DoR) (95% 信賴區間)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)		

先前的 BRAF 抑制劑療法 在第一項試驗 (MEK115383) 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，其省察反應率、安全性及藥物動力學特性。該試驗納入兩個不同的群组 (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：先前曾接受至少一種化療或免疫療法，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 / CDRB436fP2301 (COMBI-AD) 試驗 Mekinist 併用 Tafinlar 之療效和安全性，在一項第 III 期、多中心、隨機分組、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。在該試驗的 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。

先前的 BRAF 抑制劑療法 在第一項試驗 (MEK115383) 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，其省察反應率、安全性及藥物動力學特性。該試驗納入兩個不同的群组 (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：先前曾接受至少一種化療或免疫療法，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** BRF115320 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。A、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證的反應率為 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 毫克每天一次 + dabrafenib 150 mg 每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，可觀察到經確證的第一次復發為止。次要評估指標包含整體存活率 (OS)、關鍵次要評估指標，以及無遠端轉移存活率 (DMFS)。

• 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。在該試驗中，曾評估 trametinib 用於先前未曾接受治療或可能曾在轉移性階段接受一種化療治療的病人 (N = 322) [先前未接受治療 (ITT) 族群]，是以 2:1 的比例隨機分配至 trametinib 2 毫克每天一次或化療 (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進行，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 的無惡化存活期 (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。化療的病人經獨立評定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證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，基期時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 9 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)。

評估指標	Trametinib (N = 214)	化療 ^a (N = 108)		
無惡化存活時間				
中位數 (月) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)	0.45 (0.33, 0.63)	<0.0001
危險比 (95% CI)				
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 10)。在 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。

截止日期	治療
------	----