

เอกสารกำกับยามีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา

# NOVARTIS

## เมคคินิสท์

สารยับยั้งเอนไซม์โปรตีนไคเนส

## รูปแบบเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบ

### รูปแบบเภสัชภัณฑ์

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม trametinib 0.5 มก.: ยาเม็ดยาวรีปลายมน เคลือบฟิล์มสีเหลือง ฐานเล็กน้อยทั้งสองด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่ง ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “U” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “TT”

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม trametinib 2 มก.: ยาเม็ดกลม เคลือบฟิล์มสีชมพู ฐานเล็กน้อยทั้งสองด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่ง ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “U” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “LL”

## ตัวยาสําคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 0.5 มก.

แต่ละเม็ดประกอบด้วย trametinib dimethylsulfoxide (1:1) เทียบเท่ากับ trametinib 0.5 มก.

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 2 มก.

แต่ละเม็ดประกอบด้วย trametinib dimethylsulfoxide (1:1) เทียบเท่ากับ trametinib 2 มก.

## ส่วนประกอบอื่นๆ

### แกนเม็ดยา

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Hypromellose

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate (จากพืช)

Sodium laurylsulfate

Colloidal silicon dioxide

### ฟิล์มเคลือบเม็ดยา

Hypromellose

Titanium dioxide

Polyethylene glycol

Iron oxide yellow (สำหรับยาเม็ดขนาด 0.5 มก.)

Polysorbate 80 and Iron oxide red (สำหรับยาเม็ดขนาด 2 มก.)

สูตรตำรับอาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

## ข้อบ่งใช้ในการรักษา

### โรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

Mekinist เมื่อให้เดี่ยว (monotherapy) มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

Mekinist เมื่อให้เดี่ยว (monotherapy) ไม่แสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยายับยั้งยีน BRAF มาก่อน (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

### การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโรคมะเร็ง melanoma

Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ระยะที่ 3 ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E หรือ V600K และมะเร็งมีการแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลือง

### โรคมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด non-small cell

Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด non-small cell (NSCLC) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600

### เนื้องอกกลิโอมาชนิด Low-grade

Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ปี ขึ้นไปที่เป็นโรคเนื้องอกกลิโอมาชนิด low-grade (LGG) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

### โรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ หรือมีการแพร่กระจาย และมีการลุกลามของโรคจากการรักษาก่อนหน้า และไม่มีการรักษาอื่นที่น่าพึงพอใจ (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

## ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

การรักษาด้วย Mekinist ควรเริ่มโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านการรักษาโรคมะเร็ง  
ไม่ควรให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเนื่องจากมีการต้านทาน  
ต่อการยับยั้งยีน BRAF (โปรดดู เกสซ์ชวิตยาคลินิก)

จำเป็นจะต้องทำการตรวจยืนยันการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 (เช่น V600E, V600K หรือตาม  
ข้อกำหนดเฉพาะของประเทศ) ด้วยการทดสอบที่ได้รับการอนุมัติ/ตรวจสอบความถูกต้อง  
ของกระบวนการทดสอบเพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย Mekinist monotherapy  
และ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

เมื่อใช้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ให้อ้างอิงตามเอกสารกำกับยาฉบับเต็มของยา dabrafenib หัวข้อ  
ขนาดยาและวิธีการใช้ยา สำหรับคำแนะนำในการใช้ยา dabrafenib

### ขนาดยา

#### กลุ่มประชากรทั่วไป

##### ผู้ป่วยผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วยยาเม็ด Mekinist ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ทั้งที่ให้เดี่ยว (monotherapy)  
หรือให้ร่วมกับ dabrafenib คือ 2 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้งโดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักตัว

คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาเม็ด Mekinist ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แสดงในตารางที่ 1

#### ตารางที่ 1: การลดขนาดยาเม็ด Mekinist ที่แนะนำในผู้ป่วยผู้ใหญ่

การปรับลดขนาดยา	ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ
ขนาดยาเริ่มต้น	2 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
การลดขนาดยาครั้งที่ 1	1.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
การลดขนาดยาครั้งที่ 2	1 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
หากไม่สามารถทนต่อยา Mekinist 1 มก. วันละ 1 ครั้งได้ให้หยุดรับประทานยาอย่างถาวร	

##### ผู้ป่วยเด็ก

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วยยาเม็ด Mekinist ในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 26 กก. ขึ้นอยู่กับ  
น้ำหนักตัว (ตารางที่ 2) ยังไม่มีข้อมูลขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 26 กก.

ตารางที่ 2: ขนาดยาเม็ด Mekinist ที่แนะนำตามน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเด็ก

น้ำหนัก	ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ
26 ถึง 37 กก.	1 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
38 ถึง 50 กก.	1.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
51 กก. หรือ มากกว่า	2 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง

คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาเม็ด Mekinist ในผู้ป่วยเด็ก แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การลดขนาดยาเม็ด Mekinist ที่แนะนำในผู้ป่วยเด็ก

การปรับลดขนาดยา	ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ		
	1 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	1.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	2 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
การลดขนาดยาครั้งที่ 1	0.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	1 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	1.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง
การลดขนาดยาครั้งที่ 2	-	0.5 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	1 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง

เมื่อไม่สามารถทนต่อการลดขนาดยาได้สูงสุด 2 ครั้ง ให้หยุดรับประทานยาอย่างถาวร

ระยะเวลาการรักษา

สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma หรือโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย หรือโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell ในระยะแพร่กระจาย ระยะเวลาที่แนะนำในการรักษาคือ จนกระทั่งมีการลุกลามของโรคหรือเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

ในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโรคมะเร็ง melanoma ระยะเวลาการรักษาถูกจำกัดสูงสุดเท่ากับ 1 ปี

สำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเนื้องอกกลิโอมาชนิด low-grade (LGG) ระยะเวลาที่แนะนำในการรักษา คือ จนกระทั่งไม่ได้รับประโยชน์ทางคลินิกหรือเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

ยังมีข้อมูลจำกัดสำหรับการใช้ยาเป็นครั้งแรกในการรักษาโรคเนื้องอกกลิโอมาชนิด low-grade (LGG)

ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ดังนั้นในการรักษาอย่างต่อเนื่องจนเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ควรขึ้นอยู่กับประโยชน์และความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายตามที่แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมิน

## หากลิ้มรับประทานยา

หากลิ้มรับประทานยา Mekinist ให้รับประทานยาทันทีหากเหลือเวลามากกว่า 12 ชม. ก่อนที่จะถึงเวลา รับประทานยาครั้งถัดไป

## การปรับขนาดยา

### สำหรับการรักษาด้วย Mekinist monotherapy และ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib

การดูแลรักษาเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาจจำเป็นต้องลด การรักษาชั่วคราว ลดขนาดยา หรือหยุดการรักษาอย่างถาวร

คำแนะนำในการปรับขนาดยาแสดงในตารางที่ 4 เมื่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้รับการดูแล รักษาอย่างมีประสิทธิภาพแล้ว อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็นลำดับเช่นเดียวกับการลดขนาดยา ขนาดยา Mekinist ไม่ควรเกิน 2 มก. วันละ 1 ครั้ง

### ตารางที่ 4: ตารางการปรับขนาดยา Mekinist (ยกเว้น อาการไข้)

ระดับความรุนแรง (CTC-AE)*	การปรับขนาดยา
ระดับ 1 หรือ 2 (ทนได้)	ให้การรักษาต่อไปและเฝ้าระวังอาการตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก
ระดับ 2 (ทนไม่ได้) หรือ ระดับ 3	งดการรักษาชั่วคราวจนกระทั่งความเป็นพิษเหลือระดับ 0 ถึง 1 และลดขนาดยาลง 0.5 มก. เมื่อเริ่มต้นการรักษาอีกครั้ง
ระดับ 4	หยุดยาอย่างถาวร หรืองดการรักษาชั่วคราวจนกระทั่งความเป็นพิษเหลือระดับ 0 ถึง 1 และลดขนาดยาลง 0.5 มก. เมื่อเริ่มต้นการรักษาอีกครั้ง

\*ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจัดระดับโดย Common Terminology Criteria สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ v4.0 (CTC-AE)

**การดูแลรักษาเมื่อมีอาการไข้:** ถ้าอุณหภูมิผู้ป่วย  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) ควรงดการรักษาชั่วคราว (ทั้ง Mekinist monotherapy หรือหากได้รับยา Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ให้หยุดยาทั้ง 2 ตัว) กรณี กลับมาเป็นซ้ำควรงดการรักษาชั่วคราวตั้งแต่เริ่มมีอาการไข้ ให้ยาลดไข้ เช่น ibuprofen หรือ acetaminophen/ paracetamol และควรประเมินอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา) เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง แล้ว สามารถกลับมาเริ่มยา Mekinist หรือ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib อีกครั้ง โดยเริ่มยาในขนาดยาเดิม หรือลดขนาดยาลง 1 ระดับ หากอาการไข้กลับมาเป็นซ้ำ และ/หรือมีอาการรุนแรงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะขาดน้ำ ความดันต่ำ หรือ ภาวะไตบกพร่อง ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย corticosteroid ใน รูปแบบรับประทาน หากการรักษาด้วยยาลดไข้ยังไม่เพียงพอ

หากเกิดความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อให้ dabrafenib ร่วมกับ trametinib ควรลดขนาดยาทั้ง 2 ตัว งดการให้ยาชั่วคราวทั้ง 2 ตัว หรือหยุดยาทั้ง 2 ตัว ยกเว้นกรณีต่อไปนี้

### **ข้อยกเว้นในกรณีที่มีความจำเป็นสำหรับการปรับเพียงขนาดยาของ Mekinist**

- การลดลงของ LVEF
- เส้นเลือดดำที่เรตินาอุดตัน (RVO) และการหลุดลอกของ pigment epithelial ของเรตินา (RPED)
- ปอดอักเสบและโรคของเนื้อเยื่อปอด (ILD)

### **การดูแลรักษาการลดลงของ LVEF/ หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ:**

ควรงดการให้ Mekinist ในผู้ป่วยที่มีการลดลงของ LVEF >10% เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยไม่มีอาการแสดง และสัดส่วนการบีบตัวต่ำกว่าค่าต่ำสุดของค่าปกติ (LLN) (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา) หากรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib อาจใช้ dabrafenib ต่อไปในขนาดยาเดิม และอาจเริ่มให้ Mekinist อีกครั้ง หากค่า LVEF กลับเป็นปกติ แต่ควรลดขนาดยาที่เคยให้ลงไป 0.5 มก. จากขนาดยาเดิมร่วมกับการเฝ้าระวังติดตามอย่างระมัดระวัง

ควรหยุดใช้ Mekinist อย่างถาวรหากหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติระดับ 3 หรือ 4 หรือหากค่า LVEF ที่ลดลงไม่กลับเป็นปกติ

### **การดูแลรักษาหลอดเลือดดำที่เรตินาอุดตัน (RVO) และการหลุดลอกของ pigment epithelial ของเรตินา (RPED):**

หากตรวจพบ RPED ให้ปฏิบัติตามตารางการปรับขนาดยา Mekinist (ทนไม่ได้) ดังตารางที่ 4 หากรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ให้ใช้ dabrafenib ต่อไปในขนาดยาเดิม ในผู้ป่วยที่เกิด เส้นเลือดดำที่เรตินาอุดตัน (RVO) ควรหยุดยา Mekinist อย่างถาวร (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา)

### **การดูแลรักษาปอดอักเสบ และโรคของเนื้อเยื่อปอด (ILD):**

เมื่อเกิดปอดอักเสบ ให้ปรับขนาดยา Mekinist ตามแนวทางการปรับขนาดยาดังตารางที่ 4 เท่านั้น และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา dabrafenib เมื่อให้ร่วมกับ Mekinist

### **ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**

#### **ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง**

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลางไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรของ Mekinist (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก เภสัชจลนศาสตร์) ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ดังนั้นจึงยังไม่ทราบว่าจำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นหรือไม่ ควรใช้ Mekinist ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง

## ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อย ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร พบว่าการชดเชยของ trametinib ที่ให้โดยการรับประทานและปริมาณยาในร่างกายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ

มีข้อมูลในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรงจากการศึกษาเภสัชวิทยาคลินิก บ่งชี้ว่ามีผลกระทบไม่มากต่อปริมาณยา trametinib ในร่างกาย (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก เภสัชจลนศาสตร์) ควรใช้ Mekinist ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง

## ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเม็ด Mekinist ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี ไม่แนะนำให้ใช้ Mekinist ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

## ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก เภสัชจลนศาสตร์)

## วิธีการบริหารยา

ควรรับประทาน Mekinist ในขณะท้องว่าง โดยให้ยาอย่างน้อย 1 ชม. ก่อนมื้ออาหารหรือ 2 ชม. หลังมื้ออาหาร พร้อมน้ำ 1 แก้ว (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก)

เมื่อให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ให้รับประทาน Mekinist วันละ 1 ครั้ง ในเวลาเดิมทุกวัน และสามารถรับประทาน ร่วมกับ dabrafenib ในช่วงเช้าหรือเย็นก็ได้

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ trametinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อส่วนประกอบใดๆ ในยานี้

## คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

เมื่อมีการใช้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib โปรดอ่านเอกสารกำกับยาฉบับเต็มของ dabrafenib หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

## การลดลงของ LVEF/ หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ

มีรายงานว่า Mekinist ทำให้การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่รักษาด้วย Mekinist monotherapy หรือ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib

มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนกระทั่งหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ หัวใจล้มเหลว และ LVEF ลดลงที่เกิดขึ้นครั้งแรก คือ 2 ถึง 5 เดือน ควรใช้ Mekinist ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีสภาวะที่ทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานบกพร่อง ควรประเมิน LVEF ในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วย Mekinist พร้อมทั้งแนะนำให้ติดตาม LVEF เป็นประจำภายใน 8 สัปดาห์ของการเริ่มต้นการรักษาตามความเหมาะสมทางคลินิก ควรประเมิน LVEF ต่อไประหว่างการรักษาด้วย Mekinist ตามความเหมาะสมทางคลินิก (โปรดดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### **ภาวะเลือดออก**

ภาวะเลือดออกซึ่งรวมถึงภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาด้วย Mekinist monotherapy และ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) จากผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจายจำนวน 559 ราย ที่ได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib พบ 6 ราย เกิดภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะซึ่งทำให้เสียชีวิต (1%) โดย 3 ราย มาจากการศึกษา MEK115306 (COMBI-d) และอีก 3 ราย มาจากการศึกษา MEK116513 (COMBI-v) ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด ไม่พบภาวะเลือดออกซึ่งทำให้เสียชีวิต ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะแพร่กระจาย จากผู้ป่วยทั้งหมด 93 รายที่ได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib พบ 2 ราย (2%) เกิดภาวะเลือดออกซึ่งทำให้เสียชีวิต หากผู้ป่วยมีอาการของภาวะเลือดออก ควรพบแพทย์ทันที

### **ความบกพร่องทางสายตา**

พบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น ซึ่งรวมถึง โรคของเยื่อโคโรอยด์และเรตินา (chorioretinopathy) หรือการหลุดลอกของ pigment epithelial ของเรตินา (RPED) และหลอดเลือดดำที่เรตินาอุดตัน (RVO) จาก Mekinist มีรายงานอาการแสดงต่างๆ ในการศึกษาทางคลินิกของ Mekinist ได้แก่ สายตามัว ความชัดลดลง และอาการทางสายตาอื่นๆ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ไม่แนะนำให้ใช้ Mekinist ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด RVO

ควรทำการตรวจประเมินทางจักษุวิทยาอย่างละเอียดก่อนเริ่มต้นให้ยาและระหว่างการรักษาด้วย Mekinist หากได้รับการยืนยันทางคลินิก หากผู้ป่วยแจ้งว่ามีการมองเห็นผิดปกติเมื่อใด ขณะได้รับ Mekinist ควรดำเนินการตรวจประเมินทางจักษุวิทยาเพิ่มเติม ควรหยุดการรักษาด้วย Mekinist ทันทีหากพบความผิดปกติของเรตินาและควรพิจารณาส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญด้านเรตินา หากวินิจฉัยว่าเป็น RPED ให้ปฏิบัติตามตารางการปรับขนาดยา (ทนไม่ได้) ในตารางที่ 4 (โปรดดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ควรหยุดการรักษาด้วย Mekinist อย่างถาวรในผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการ RVO



## ความเป็นพิษทางผิวหนัง

### ผื่น

ในการศึกษาทางคลินิก พบการเกิดผื่นในผู้ป่วยประมาณ 60% ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย Mekinist แบบ monotherapy และ 20% ถึง 30% ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib (โปรดดูอาการไม่พึงประสงค์) ส่วนใหญ่เป็นอาการระดับ 1 หรือ 2 และไม่จำเป็นต้องชะลอการให้ยาหรือปรับลดขนาดยา

### ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง (Severe cutaneous adverse reactions (SCARs)) เมื่อรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือทำให้เสียชีวิตได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับคำแนะนำถึงอาการแสดงและอาการของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรงก่อนเริ่มต้นการรักษา และควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด หากสงสัยว่ามีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง ควรหยุดการรักษาด้วย Mekinist และ dabrafenib

### ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE)

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ได้แก่ โรคหลอดเลือดดำอุดตัน (DVT) และโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (PE) สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ที่รักษาด้วย Mekinist monotherapy และ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib หากผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ควรพบแพทย์ทันที (โปรดดูอาการไม่พึงประสงค์)

### ไข้

มีรายงานการเกิดไข้ในการศึกษาทางคลินิกของ Mekinist อุบัติการณ์และความรุนแรงของไข้มากขึ้น เมื่อรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib (โปรดดูอาการไม่พึงประสงค์) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย ที่ได้รับ Mekinist 2 มก.วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ dabrafenib 150 มก. วันละ 2 ครั้ง และเกิดอาการไข้ ประมาณครึ่งหนึ่งของการเกิดอาการไข้ในครั้งแรกจะเกิดภายในเดือนแรกของการรักษา ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาทั้ง 2 ตัว ที่มีอาการไข้ จะมีอาการอื่นร่วมด้วย 3 ครั้ง หรือมากกว่า อาการไข้อาจเกิดร่วมกับอาการเกร็งอย่างรุนแรง ภาวะขาดน้ำ และความดันต่ำ ซึ่งในบางกรณีสามารถนำไปสู่ภาวะไตบกพร่องอย่างเฉียบพลัน ให้ติดตาม serum creatinine และการทำงานของไตในระหว่างและภายหลังอาการไข้อย่างรุนแรง ในการศึกษาทางคลินิกมีการพบการเกิดไข้อย่างรุนแรงที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ อาการนี้ตอบสนองได้ดีต่อการหยุดให้ยาชั่วคราว และ/หรือ ลดขนาดยาลง และรักษาแบบประคับประคอง

จากการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษานี้ในผู้ป่วยจำนวน 1,810 คน ที่รักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib พบว่ากลุ่มที่งดการรักษาชั่วคราวของยาทั้งคู่ มีอุบัติการณ์การเกิดไข้ระดับรุนแรงลดลง และอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับไข้ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่งดการรักษาชั่วคราวของ dabrafenib เพียงตัวเดียว ดังนั้น จึงแนะนำการให้งดการรักษาชั่วคราวทั้งยา Mekinist และ dabrafenib ในผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกาย  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นไข้ซ้ำ (โปรดดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ การศึกษาทางคลินิก)

### **ลำไส้ใหญ่อักเสบและกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ**

มีรายงานของลำไส้ใหญ่อักเสบและกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ รวมถึงการเสียชีวิตจากเหตุการณ์นี้ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Mekinist monotherapy และ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ควรทำการรักษาด้วย Mekinist monotherapy หรือ Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ รวมถึงมีประวัติผนังลำไส้ใหญ่โป่งพอง (diverticulitis) มีการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ทางเดินอาหาร และมีการใช้ยาอื่นที่มีความเสี่ยงจะทำให้เกิดกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ

หากผู้ป่วยเกิดอาการอักเสบของลำไส้ใหญ่และกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ ควรได้รับการรักษาทันที

### **ฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮีสติโอไซโตซิส (Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))**

ภายหลังการวางจำหน่ายพบการเกิด HLH ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib หากสงสัยว่าผู้ป่วยเกิด HLH ให้งดการรักษาชั่วคราว หากได้รับการยืนยันว่าเป็น HLH แล้ว ให้หยุดการรักษาแบบถาวร และดูแลรักษาภาวะ HLH อย่างเหมาะสมทันที

### **กลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเนื้องอก (Tumour Lysis Syndrome หรือ TLS)**

มีรายงานของกลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเนื้องอก (Tumour Lysis Syndrome หรือ TLS) รวมถึงกรณีที่เกี่ยวข้อง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ Tafinlar (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) ปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด TLS ได้แก่ เนื้องอกที่เติบโตอย่างรวดเร็ว high tumor burden ภาวะไตเสื่อม และ ภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำหรับ TLS ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด ควรพิจารณามาตรการการป้องกัน (เช่น การให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดและการรักษาระดับกรดยูริกสูงก่อนเริ่มรักษา) และให้การรักษาตามความเหมาะสมทางคลินิก

### **อาการไม่พึงประสงค์**

#### **สรุปข้อมูลความปลอดภัย**

โรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

การรักษาด้วย Mekinist monotherapy

ความปลอดภัยของ Mekinist monotherapy ถูกประเมินในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจายรวม 329 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย Mekinist 2 มก. โดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งในการศึกษา MEK114267 MEK113583 และ MEK111054 จากผู้ป่วยทั้งหมด มีผู้ป่วย 211 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย Mekinist สำหรับโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ในการศึกษาทางคลินิกแบบที่มีการสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยไม่ปกปิดการรักษาที่ได้รับในการศึกษา MEK114267 (โปรโตคอล การศึกษาทางคลินิก) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ( $\geq 20\%$ ) สำหรับ Mekinist ได้แก่ ผื่น ท้องเสีย อ่อนล้า แขนขาบวม คลื่นไส้ และผิวหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว ในการศึกษาทางคลินิกของ Mekinist เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการท้องเสียและมีผื่น ได้รับการรักษาด้วยการดูแลแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม (โปรโตคอล ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

ความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ได้รับการประเมินในการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มให้ได้รับการรักษาจำนวน 2 การศึกษา โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย โดยได้รับการรักษาด้วย Mekinist ขนาด 2 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้งและ dabrafenib ขนาด 150 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง (โปรโตคอล การศึกษาทางคลินิก) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ( $\geq 20\%$ ) สำหรับการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ได้แก่ ไข้ อ่อนล้า คลื่นไส้ ปวดศีรษะ หนาวสั่น ท้องเสีย ผื่น ปวดข้อ ความดันโลหิตสูง อาเจียน แขนขาบวม และไอ

ตารางสรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกในมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย:

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย จำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายนตามเกณฑ์ของ MedDRA แสดงในตารางที่ 5 และตารางที่ 6 สำหรับ Mekinist monotherapy และการให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ตามลำดับภายในแต่ละระบบอวัยวะ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะถูกจัดลำดับตามความถี่ที่พบจากความถี่สูงไปต่ำ กลุ่มของความถี่ในแต่ละอาการไม่พึงประสงค์ตาม CIOMS III เป็นดังนี้: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ); พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

ตารางที่ 5: มะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย – เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการรักษาด้วย Mekinist monotherapy

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่ N=329
<b>การติดเชื้อ (Infections and infestations)</b>	
รูขุมขนอักเสบ	พบบ่อย
เนื้อเยื่อรอบเล็บอักเสบ	พบบ่อย
เนื้อเยื่ออักเสบ	พบบ่อย
ผื่นตุ่มหนอง	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>	
โลหิตจาง	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน</b>	
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน <sup>1)</sup>	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ</b>	
ภาวะขาดน้ำ	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของตา</b>	
สายตามัว	พบบ่อย
รอบๆ เบ้าตาบวม	พบบ่อย
สายตาบกพร่อง	พบบ่อย
โรคของเยื่อโคโรอยด์และเรตินา (chorioretinopathy)	พบไม่บ่อย
หลอดเลือดดำที่เรตินาอุดตัน	พบไม่บ่อย
ซีวประสาทตาบวม	พบไม่บ่อย
เรตินาหลุดลอก	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของหัวใจ</b>	
หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ	พบบ่อย
สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง	พบบ่อย
หัวใจเต้นช้า	พบบ่อย
หัวใจล้มเหลว	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>	
ความดันโลหิตสูง	พบบ่อยมาก
ภาวะเลือดออก <sup>2)</sup>	พบบ่อยมาก
ภาวะบวมน้ำเหลือง	พบบ่อย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่ N=329
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และอวัยวะในส่วนกลางของช่องอก</b>	
ไอ	พบบ่อยมาก
หายใจลำบาก	พบบ่อยมาก
เลือดกำเดาไหล	พบบ่อย
ปอดอักเสบ	พบบ่อย
โรคของเนื้อเยื่อปอด (Interstitial lung disease)	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>	
ท้องเสีย	พบบ่อยมาก
คลื่นไส้	พบบ่อยมาก
อาเจียน	พบบ่อยมาก
ท้องผูก	พบบ่อยมาก
ปวดท้อง	พบบ่อยมาก
ปากแห้ง	พบบ่อยมาก
เยื่อในช่องปากอักเสบ	พบบ่อย
ลำไส้ใหญ่อักเสบ	พบไม่บ่อย
กระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>	
ผื่น	พบบ่อยมาก
ผิวหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว	พบบ่อยมาก
ผิวแห้ง	พบบ่อยมาก
คัน	พบบ่อยมาก
ผมร่วง	พบบ่อยมาก
ผิวแตก	พบบ่อย
ผิวแดง	พบบ่อย
กลุ่มอาการ Palmar-plantar erythrodysesthesia	พบบ่อย
ผิวเป็นร่อง	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>	
Rhabdomyolysis	พบไม่บ่อย
เอนไซม์ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไป</b>	

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่ N=329
อ่อนล้า	พบบ่อยมาก
แขนขาบวม	พบบ่อยมาก
ไข้	พบบ่อยมาก
หน้าบวม	พบบ่อย
เยื่อเมือกอักเสบ	พบบ่อย
อ่อนเพลีย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการ</b>	
เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	พบบ่อย
เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	พบบ่อย
เอนไซม์ Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	พบบ่อย
<sup>1)</sup> อาจแสดงอาการ เช่น ไข้ ผื่น ค่าการทดสอบการทำงานของตับเพิ่มขึ้น และการมองเห็นผิดปกติ <sup>2)</sup> ภาวะเลือดออกส่วนใหญ่อยู่ในระดับไม่รุนแรง มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะเลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะที่วิกฤตและการเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่ทำให้เสียชีวิต	

ตารางที่ 6 แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib จากการศึกษา MEK115306 ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบที่มีการสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยปกปิดการรักษาที่ได้รับทั้งสองฝ่าย (จำนวน 209 ราย) และข้อมูลทางด้านความปลอดภัยรวบรวมจาก MEK115306 (จำนวน 209 ราย) และการศึกษา MEK116513 ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบที่มีการสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยไม่ปกปิดการรักษาที่ได้รับ (จำนวน 350 ราย)

ตารางที่ 6: มะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย – เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	ข้อมูลรวบรวม MEK115306 (COMBI-d) กับ MEK116513 (COMBI-v) N=559
<b>การติดเชื้อ (Infections and infestations)</b>		
ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
โพรงจมูกและคอหอยอักเสบ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เนื้อเยื่ออักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
รูขุมขนอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	ข้อมูลรวบรวม MEK115306 (COMBI-d) กับ MEK116513 COMBI-v) N=559
เนื้อเยื่อรอบเล็บอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
ผื่นตุ่มหนอง	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>เนื้องอกทั้งที่ใช่และไม่ใช่เนื้อร้าย (รวมถึง งูน้ำและติ่งเนื้อ)</b>		
มะเร็งของ cutaneous squamous cell (SCC) รวมถึง SCC ของผิวหนัง, SCC in situ (Bowen's disease) และ keratoacanthoma	พบบ่อย	พบบ่อย
ติ่งเนื้องอก (papilloma) รวมถึงติ่งเนื้องอกที่ผิวหนัง	พบบ่อย	พบบ่อย
กระเนื้อ (seborrheic keratosis)	พบบ่อย	พบบ่อย
ติ่งเนื้อ (skin tags)	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
มะเร็ง primary melanoma ที่เกิดขึ้นใหม่	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>		
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
โลหิตจาง	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
เม็ดเลือดขาวต่ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน</b>		
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ</b>		
ความอยากอาหารลดลง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะขาดน้ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	พบบ่อย	พบบ่อย
ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เวียนศีรษะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตา</b>		
สายตามัว	พบบ่อย	พบบ่อย
สายตาบวมพร้อง	พบบ่อย	พบบ่อย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	ข้อมูลรวบรวม MEK115306 (COMBI-d) กับ MEK116513 COMBI-v) N=559
โรคของเยื่อโครอยด์และเรตินา (chorioretinopathy)	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
ม่านตาอักเสบ	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
เรตินาหลุดลอก	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
บวมรอบดวงตา	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของหัวใจ</b>		
สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง	พบบ่อย	พบบ่อย
หัวใจเต้นช้า	พบบ่อย	พบบ่อย
หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ	NR	พบไม่บ่อย
หัวใจล้มเหลว	NR	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>		
ความดันโลหิตสูง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะเลือดออก <sup>1)</sup>	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความดันโลหิตต่ำ	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะบวมน้ำเหลือง	พบไม่บ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และอวัยวะในส่วนของกลางของช่องอก</b>		
ไอ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
หายใจลำบาก	พบบ่อย	พบบ่อย
ปอดอักเสบ	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
โรคของเนื้อเยื่อปอด (Interstitial lung disease)	NR	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>		
ปวดท้อง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ท้องผูก	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
คลื่นไส้	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
อาเจียน	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ปากแห้ง	พบบ่อย	พบบ่อย
เยื่อในช่องปากอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
ตับอ่อนอักเสบ	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย



เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	ข้อมูลรวมรวม MEK115306 (COMBI-d) กับ MEK116513 COMBI-v) N=559
กระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ	NR	พบไม่บ่อย
ลำไส้ใหญ่อักเสบ	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>		
ผิวแห้ง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
คัน	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ผื่น	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ผิวหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
ผิวแดง	พบบ่อย	พบบ่อย
Actinic keratosis	พบบ่อย	พบบ่อย
เหงื่อออกตอนกลางคืน	พบบ่อย	พบบ่อย
ผิวหนังหนา	พบบ่อย	พบบ่อย
ผมร่วง	พบบ่อย	พบบ่อย
กลุ่มอาการ Palmar-plantar erythrodysesthesia	พบบ่อย	พบบ่อย
รอยโรคที่ผิวหนัง	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะหลังเหงื่อมาก	พบบ่อย	พบบ่อย
ผิวเป็นร่อง	พบบ่อย	พบบ่อย
ชั้นไขมันใต้ผิวหนังอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะผิวไวต่อแสงแดด <sup>2)</sup>	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>		
ปวดข้อ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ปวดกล้ามเนื้อ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ปวดตามแขนขา	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
กล้ามเนื้อหดเกร็ง	พบบ่อย	พบบ่อย
เอนไซม์ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น	พบบ่อย	พบบ่อย
กล้ามเนื้อสลาย	NR	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของไต</b>		
ไตล้มเหลว	พบไม่บ่อย	พบบ่อย
กรวยไตอักเสบ	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
ไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน	NR	พบไม่บ่อย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	ข้อมูลรวม MEK115306 (COMBI-d) กับ MEK116513 COMBI-v) N=559
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไปและความผิดปกติบริเวณที่หย่า</b>		
อ่อนล้า	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
แขนขาบวม	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ไข้	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
หนาวสั่น	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะอ่อนแรง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เยื่อบุเมือกอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
การเจ็บป่วยคล้ายโรคไข้วัดใหญ่	พบบ่อย	พบบ่อย
หน้าบวม	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการ</b>		
เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Alkaline phosphatase ในเลือด เพิ่มขึ้น	พบบ่อย	พบบ่อย
เอนไซม์ Gamma-glutamyltransferase เพิ่มขึ้น	พบบ่อย	พบบ่อย
<p>1) ภาวะเลือดออกส่วนใหญ่อยู่ในระดับไม่รุนแรง มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ภาวะเลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะที่วิกฤต และการเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่ทำให้เสียชีวิต</p> <p>2) พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะผิวไวต่อแสงแดดภายหลังการวางจำหน่าย สำหรับการศึกษาคอมบิ-ด และ คอมบิ-ว ทุก รายที่เกิดภาวะนี้ พบว่าความรุนแรงจัดอยู่ในระดับที่ 1 ซึ่งไม่ต้องทำการปรับขนาดยา</p> <p>NR = ไม่มีรายงาน (Not Reported)</p>		

### ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ซึ่งมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง

ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษา BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ซึ่งมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

## การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโรคมะเร็ง melanoma

### การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

ความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ถูกประเมินในการศึกษาระยะที่ 3 แบบที่มีการสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยปกปิดการรักษาที่ได้รับทั้งสองฝ่าย โดยให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib เทียบกับการให้ยาหลอก 2 ชนิด เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ระยะที่ 3 ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 (โปรโตคอล การศึกษาทางคลินิก)

ในผู้ป่วยที่ได้รับ Mekinist ขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib 150 มก. วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ( $\geq 20\%$ ) คือ ไข้, อ่อนล้า, คลื่นไส้, ปวดศีรษะ, ผื่น, หนาวสั่น, ท้องเสีย, อาเจียน, ปวดข้อ และปวดกล้ามเนื้อ

ตารางที่ 7 แสดงรายการอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษา BR115532 (COMBI-AD) ที่มีความรุนแรงทุกระดับที่มีอุบัติการณ์  $\geq 10\%$  หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 และระดับ 4 ที่มีอุบัติการณ์  $\geq 2\%$  หรือเหตุการณ์ที่มีนัยสำคัญทางการแพทย์ในกลุ่มที่ใช้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

อาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามระบบอวัยวะตามเกณฑ์ของ MedDRA ภายในแต่ละระบบอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกจัดลำดับตามความถี่ที่พบจากความถี่สูงไปต่ำ กลุ่มของความถี่ในแต่ละอาการไม่พึงประสงค์ตาม CIOMS III เป็นดังนี้: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ); พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบบ่อยน้อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

ตารางที่ 7: การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโรคมะเร็ง melanoma – อาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib เทียบกับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=435		การรักษาด้วยยาหลอก N=432		ความถี่ (กลุ่มที่ได้รับยา Mekinist ร่วมกับ dabrafenib, อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ)
	อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ %	อาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3/4 %	อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ %	อาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3/4 %	
<b>การติดเชื้อ (Infections and infestations)</b>					
โพรงจมูกและคอหอยอักเสบ <sup>1)</sup>	12	<1	12	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>					
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ <sup>2)</sup>	10	5	<1	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ</b>					

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=435		การรักษาด้วยยาหลอก N=432		ความถี่ (กลุ่มที่ได้รับยา Mekinist ร่วมกับ dabrafenib, อาการ ไม่พึงประสงค์ทุก ระดับ)
	อาการ ไม่พึง ประสงค์ ทุก ระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ทุกระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	
ความอยากอาหารลดลง	11	<1	6	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>					
ปวดศีรษะ <sup>3)</sup>	39	1	24	NR	พบบ่อยมาก
เวียนศีรษะ <sup>4)</sup>	11	<1	10	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตา</b>					
ม่านตาอักเสบ	1	<1	<1	NR	พบบ่อย
โรคของเยื่อโคโรอยด์และเรตินา <sup>5)</sup>	1	<1	<1	NR	พบบ่อย
เรตินาหลุดลอก <sup>6)</sup>	1	<1	<1	NR	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>					
ภาวะเลือดออก <sup>7)</sup>	15	<1	4	<1	พบบ่อยมาก
ความดันโลหิตสูง <sup>8)</sup>	11	6	8	2	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และอวัยวะในส่วนกลางของช่องอก</b>					
ไอ <sup>9)</sup>	17	NR	8	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>					
คลื่นไส้	40	<1	20	NR	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	33	<1	15	<1	พบบ่อยมาก
อาเจียน	28	<1	10	NR	พบบ่อยมาก
ปวดท้อง <sup>10)</sup>	16	<1	11	<1	พบบ่อยมาก
ท้องผูก	12	NR	6	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>					
ผื่น <sup>11)</sup>	37	<1	16	<1	พบบ่อยมาก
ผิวหนัง <sup>12)</sup>	14	NR	9	NR	พบบ่อยมาก
ผิวหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว	12	<1	2	NR	พบบ่อยมาก
ผิวหนังแดง <sup>13)</sup>	12	NR	3	NR	พบบ่อยมาก
คัน <sup>14)</sup>	11	<1	10	NR	พบบ่อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=435		การรักษาด้วยยาหลอก N=432		ความถี่ (กลุ่มที่ได้รับยา Mekinist ร่วมกับ dabrafenib, อาการ ไม่พึงประสงค์ทุก ระดับ)
	อาการ ไม่พึง ประสงค์ ทุก ระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ทุกระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	
กลุ่มอาการ Palmar-plantar erythrodysesthesia	6	<1	1	<1	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>					
ปวดข้อ	28	<1	14	NR	พบบ่อยมาก
ปวดกล้ามเนื้อ <sup>15)</sup>	20	<1	14	NR	พบบ่อยมาก
ปวดตามแขนขา	14	<1	9	NR	พบบ่อยมาก
กล้ามเนื้อหดเกร็ง <sup>16)</sup>	11	NR	4	NR	พบบ่อยมาก
กล้ามเนื้อสลาย	<1	<1	NR	NR	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของไตและกระเพาะปัสสาวะ</b>					
ไตล้มเหลว	<1	NR	NR	NR	พบไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไปและความผิดปกติบริเวณที่ให้อาหาร</b>					
ไข้ <sup>17)</sup>	63	5	11	<1	พบบ่อยมาก
อ่อนล้า <sup>18)</sup>	59	5	37	<1	พบบ่อยมาก
หนาวสั่น	37	1	4	NR	พบบ่อยมาก
แขนขาบวม <sup>19)</sup>	16	<1	6	NR	พบบ่อยมาก
การเจ็บป่วยคล้ายโรคไข้หวัดใหญ่	15	<1	7	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการ</b>					
เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น <sup>20)</sup>	17	4	2	<1	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น <sup>21)</sup>	16	4	2	<1	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	7	<1	<1	<1	พบบ่อย
สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง	5	NR	2	<1	พบบ่อย
<sup>1)</sup> โพรเจกต์และคอโฮยอีกเสบ รวมถึงคออีกเสบ <sup>2)</sup> เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ รวมถึงภาวะที่มีไข้ร่วมกับมีภาวะที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ด เลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่าเกณฑ์					

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=435		การรักษาด้วยยาหลอก N=432		ความถี่ (กลุ่มที่ได้รับยา Mekinist ร่วมกับ dabrafenib, อาการ ไม่พึงประสงค์ทุก ระดับ)
	อาการ ไม่พึง ประสงค์ ทุก ระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ทุกระดับ %	อาการไม่ พึง ประสงค์ ระดับ 3/4 %	
<sup>3)</sup> ปวดศีรษะ รวมถึงปวดศีรษะจากความเครียด <sup>4)</sup> เวียนศีรษะ รวมถึงอาการเวียนศีรษะแบบบ้านหมุน <sup>5)</sup> โรคของเยื่อไครอยด์และเรตินา รวมถึงความผิดปกติของไครอยด์ร่วมกับจอประสาทตา <sup>6)</sup> เรตินาหลุดลอก รวมถึงเยื่อบุผิวของเม็ดสีจอประสาทตาบริเวณมาคูลาหลุดลอกและเยื่อบุผิวของเม็ดสีจอประสาทตาหลุดลอก <sup>7)</sup> ภาวะเลือดออก รวมถึงเหตุการณ์อื่นๆ ที่หมายความถึงการมีภาวะเลือดออก <sup>8)</sup> ความดันโลหิตสูง รวมถึงความดันโลหิตสูงวิกฤต <sup>9)</sup> ไอ รวมถึงไอมีเสมหะ <sup>10)</sup> ปวดท้อง รวมถึงปวดท้องส่วนบนและส่วนล่าง <sup>11)</sup> ผื่น รวมถึงผื่นที่เป็นทั้งตุ่มนูนและมีรอยแดงร่วมด้วย (maculo-papular) ผื่นที่มีเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (macular) ผื่นทั่วไป ผื่นแดง (erythematous) ผื่นที่เกิดเป็นตุ่มนูนที่ผิวหนัง (papular) ผื่นคัน ผื่นแบบนูนแข็ง (nodular) ตุ่มพอง (rash vesicular) และผื่นที่มีตุ่มหนอง (rash pustular) <sup>12)</sup> ผิวแห้ง รวมถึงภาวะผิวแห้งมาก (xerosis และ xeroderma) <sup>13)</sup> ผื่นแดง รวมถึงผื่นแดงแบบทั่วตัว <sup>14)</sup> คัน รวมถึงคันทั่วตัว และคันบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ <sup>15)</sup> ปวดกล้ามเนื้อ รวมถึงปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูก และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูกบริเวณหน้าอก <sup>16)</sup> กล้ามเนื้อหดเกร็ง รวมถึง การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและกระดูกลำบาก <sup>17)</sup> ไข้ รวมถึงไข้สูง <sup>18)</sup> อ่อนล้า รวมถึงภาวะอ่อนแรง และอาการไม่สบายตัว <sup>19)</sup> แขนขาบวม รวมถึง peripheral swelling <sup>20)</sup> เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น รวมถึงเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น ค่าการทำงานของตับผิดปกติ และ transaminasaemia มีค่าสูง <sup>21)</sup> เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น รวมถึงเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น ค่าการทำงานของตับผิดปกติ และ transaminasaemia มีค่าสูง NR = ไม่มีรายงาน (Not Reported)					

## โรคมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด non-small cell

### การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

ความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ประเมินจากการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 2 แบบที่ไม่มีกลุ่มและไม่ปิดการรักษา หลาย cohort ในหลายศูนย์วิจัย โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายชนิด non-small cell ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนเป็น BRAF V600E (โปรโตคอล การศึกษาทางคลินิก)

ผู้ป่วยที่ได้รับ Mekinist ขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้งและ dabrafenib ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง (Cohort B และ C) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ( $\geq 20\%$ ) สำหรับการรักษาด้วย Mekinist และ dabrafenib ร่วมกัน คือ ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน แขนขาบวม ท้องเสีย ความอยากอาหารลดลง อ่อนแรง ผิวแห้ง หนาวสั่น ไอ อ่อนล้า ผื่น และหายใจลำบาก

ตารางที่ 8 แสดงอาการไม่พึงประสงค์เมื่อให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ซึ่งมีอุบัติการณ์  $\geq 10\%$  หรืออาการไม่พึงประสงค์ความรุนแรงระดับ 3 และระดับ 4 ที่มีอุบัติการณ์  $\geq 2\%$  หรือเหตุการณ์ที่มีนัยสำคัญทางการแพทย์ใน cohort B และ C ของการศึกษา BRF113928

อาการไม่พึงประสงค์นั้นแสดงตามระบบอวัยวะของ MedDRA ภายในแต่ละระบบอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกจัดลำดับตามความถี่ที่พบจากความถี่สูงไปต่ำ กลุ่มของความถี่ในแต่ละอาการไม่พึงประสงค์ตาม (CIOMS III) เป็นดังนี้: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ); พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบบ่อยน้อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

ตารางที่ 8: มะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด non-small cell – อาการไม่พึงประสงค์ในการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=93		
	อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ %	อาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3/4 %	ความถี่
<b>เนื้องอกทั้งที่ใช่และไม่ใช่น้ำเนื้อร้าย (รวมถึง ถุงน้ำและติ่งเนื้อ)</b>			
มะเร็งของ cutaneous squamous cell	3	2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>			
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ <sup>1)</sup>	15	8	พบบ่อยมาก
เม็ดเลือดขาวต่ำ	6	2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ</b>			
ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ	14	9	พบบ่อยมาก
ภาวะขาดน้ำ	8	3	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของตา</b>			
เรตินา/pigment epithelium ของเรตินาหลุดลอก	2	NR	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>			
ปวดศีรษะ	16	NR	พบบ่อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=93		
	อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ %	อาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3/4 %	ความถี่
เวียนศีรษะ	14	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของหัวใจ</b>			
สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง	9	4	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>			
ภาวะเลือดออก <sup>2)</sup>	26	3	พบบ่อยมาก
ความดันโลหิตต่ำ	15	2	พบบ่อยมาก
ความดันโลหิตสูง	8	6	พบบ่อย
ลิ่มเลือดอุดตันในปอด	4	2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>			
คลื่นไส้	46	NR	พบบ่อยมาก
อาเจียน	37	3	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	33	2	พบบ่อยมาก
ความอยากอาหารลดลง	28	NR	พบบ่อยมาก
ท้องผูก	16	NR	พบบ่อยมาก
ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน	1	NR	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>			
ผิวแดง	10	NR	พบบ่อยมาก
ผิวแห้ง	32	1	พบบ่อยมาก
ผื่น <sup>3)</sup>	31	3	พบบ่อยมาก
คัน <sup>4)</sup>	15	2	พบบ่อยมาก
ผิวหนังหนา	13	1	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>			
กล้ามเนื้อหดเกร็ง	10	NR	พบบ่อยมาก
ปวดข้อ	16	NR	พบบ่อยมาก



อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib N=93		
	อาการไม่พึงประสงค์ทุกระดับ %	อาการไม่พึงประสงค์ระดับ3/4 %	ความถี่
ปวดกล้ามเนื้อ	13	NR	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของไตและกระเพาะปัสสาวะ</b>			
ไตล้มเหลว	3	1	พบบ่อย
เนื้อไตอักเสบ (Tubulointerstitial nephritis)	2	2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไปและความผิดปกติบริเวณที่หย่า</b>			
ไข้	55	5	พบบ่อยมาก
ภาวะอ่อนแรง <sup>6)</sup>	47	6	พบบ่อยมาก
บวม <sup>7)</sup>	35	NR	พบบ่อยมาก
หนาวสั่น	24	1	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการ</b>			
เอนไซม์ Alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	12	NR	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	11	2	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	10	4	พบบ่อยมาก
<sup>1)</sup> เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ รวมถึงมีจำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง ซึ่งการที่จำนวนนิวโทรฟิลลดลงเป็นการแสดงถึงการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ <sup>2)</sup> ภาวะเลือดออก รวมถึงมีอาการไอเป็นเลือด มีก้อนเลือด เลือดกำเดาไหล จุดเลือดออกใต้ผิวหนัง ปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง เลือดออกในกระเพาะอาหาร เลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ กล้ามเนื้อขา อูจจาระเป็นเลือด เกิดเลือดออกบริเวณที่ฉีดยา อูจจาระเป็นสีดำ เลือดออกในปอดและเยื่อช่องท้อง <sup>3)</sup> ผื่น รวมถึงผื่นทั่วไป ผื่นที่เกิดเป็นตุ่มนูนที่ผิวหนัง (papular) ผื่นที่มีเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (macular) ผื่นที่เป็นทั้งตุ่มนูนและมีรอยแดงร่วมด้วย (maculo-papular) ผื่นที่มีตุ่มหนอง (pustular) <sup>4)</sup> คัน รวมถึงคันบริเวณทั่วไป การคันบริเวณตา <sup>5)</sup> ผิวหนังหนา รวมถึงผื่น actinic keratosis (ผิวหนังหยาบเป็นขุย) กระเนื้อ และโรคขนคุด <sup>6)</sup> ภาวะอ่อนแรง รวมถึงอ่อนล้าและอาการไม่สบายตัว <sup>7)</sup> บวม รวมถึงบวมบริเวณทั่วไป แขนขาบวม NR = ไม่มีรายงาน (Not Reported)			

โรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

*การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib*

ความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ได้รับการประเมินเพิ่มเติม ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา BRF117019 แบบที่ไม่มีการสุ่มและไม่ปกปิดการรักษา หลาย cohort ในหลายศูนย์วิจัย โดยศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคมะเร็งหลายชนิดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 206 ราย โดย 36 รายเข้าร่วมใน ATC cohort 105 รายเข้าร่วมใน solid tumor cohorts และ 65 รายเข้าร่วมใน hematological malignancy cohorts (โปรโตคอล การศึกษาทางคลินิก) ผู้ป่วยได้รับ Mekinist 2 มก. โดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งและ dabrafenib 150 มก. โดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง จนกระทั่งมีการลุกลามของโรคหรือเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

ในผู้ป่วย 206 ราย ผู้ป่วยจำนวน 101 ราย (49%) ได้รับ Mekinist  $\geq 1$  ปี และ 103 ราย (50%) ได้รับ dabrafenib  $\geq 1$  ปี ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 60 ปี (ช่วงอายุ: 18 ถึง 89 ปี) 56% เป็นเพศชาย 79% เป็นคนขาว และตั้งแต่เริ่มการรักษาผู้ป่วย 34% มีคะแนน ECOG performance อยู่ที่ 0 และ 60% มีคะแนน ECOG performance ที่ 1 โดยอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยทั้งหมดคล้ายกับที่พบในข้อบ่งชี้อื่น ๆ ที่ได้รับการรับรอง

**รายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการวางจำหน่ายและจากผลการศึกษาทางคลินิก**

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้รวบรวมจากรายงานภายหลังการวางจำหน่าย ซึ่งรวมถึงรายงานที่ได้รับแบบ spontaneous จากการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib เนื่องจากรายงานได้มาจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถประเมินความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างถูกต้อง จึงคำนวณความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากข้อมูลรวมของผลการศึกษาทางคลินิกจากข้อบ่งชี้ในการรักษาทั้งหมด อาการไม่พึงประสงค์จะถูกจำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA ภายในแต่ละระบบอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกจัดลำดับตามความรุนแรงจากความรุนแรงสูงไปต่ำ (ตารางที่ 9)

**ตารางที่ 9: รายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการวางจำหน่ายและจากข้อมูลรวมของผลการศึกษาทางคลินิกในข้อบ่งชี้ในการรักษาทั้งหมด**

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่เมื่อใช้ยา Mekinist ร่วมกับ Dabrafenib	ความถี่เมื่อใช้ยา Mekinist เดี่ยว
<b>ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน</b>		
โรคซาร์คอยด์ (Sarcoidosis)	พบไม่บ่อย	-
ฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮีสติโอไซโตซิส (Haemophagocytic lymphohistiocytosis)	ไม่ทราบความถี่	-
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะ โภชนาการ</b>		
กลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเนื้องอก (Tumour Lysis Syndrome)	ไม่ทราบความถี่	-
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ปลายประสาทอักเสบ	พบบ่อย	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของหัวใจ</b>		
สัญญาณไฟฟ้าหัวใจจากห้องบนไปห้องล่างถูก ขัดขวาง (Atrioventricular block) <sup>1)</sup>	พบบ่อย	ไม่ทราบความถี่
สัญญาณไฟฟ้าของแขนงประสาทหัวใจถูก ขัดขวาง (Bundle branch block) <sup>2)</sup>	พบไม่บ่อย	ไม่ทราบความถี่
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>		
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (VTE) <sup>3)</sup>	พบบ่อย	-
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>		
ภาวะอักเสบของผิวหนังที่ไม่ทราบสาเหตุ	ไม่ทราบความถี่	-
<p>1) สัญญาณไฟฟ้าหัวใจจากห้องบนไปห้องล่างถูกขัดขวาง (Atrioventricular block) ได้แก่ atrioventricular block, atrioventricular block first degree, atrioventricular block second degree และ atrioventricular block complete</p> <p>2) สัญญาณไฟฟ้าของแขนงประสาทหัวใจถูกขัดขวาง (Bundle branch block) bundle branch block right และ bundle branch block left</p> <p>3) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ได้แก่ โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (PE) โรคหลอดเลือดดำอุดตัน (DVT) การอุดตันของหลอดเลือด และโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ</p>		

## กลุ่มประชากรพิเศษ

### ผู้ป่วยเด็ก

### การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib

ความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ได้ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อนระยะลุกลามหลายชนิดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E จำนวน 171 คนจากการศึกษาสองการศึกษา (G2201 และ X2101) ซึ่งมีผู้ป่วย 4 คน (2.3%) ที่มีอายุตั้งแต่ 1 ถึง <2 ปี, มีผู้ป่วย 39 คน (22.8%) ที่มีอายุตั้งแต่ 2 ถึง <6 ปี, มีผู้ป่วย 54 คน (31.6%) ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ถึง <12 ปี และมีผู้ป่วย 74 คน (43.3%) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ถึง <18 ปี

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมในกลุ่มประชากรเด็กคล้ายกับที่พบในข้อมูลความปลอดภัยในผู้ใหญ่

รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ( $\geq 20\%$ ) ได้แก่ ไข้, ผื่น, ปวดศีรษะ, อาเจียน, อ่อนแรง, ผื่นแห้ง, ท้องเสีย, ภาวะเลือดออก, คลื่นไส้, ผื่นหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว, ปวดท้อง, เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, ไอ และ เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น

รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นถูกระบุไว้ในข้อมูลรวมของความปลอดภัยในเด็กด้วยความถี่ 15.2% (พบบ่อยมาก) ผู้ป่วยจำนวน 51 คนจากทั้งหมด 171 คน (29.8%) มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) เพิ่มขึ้นจากก่อนการใช้ยาเป็น  $\geq 2$  เท่าของค่าดัชนีมวลกายต่ออายุ (BMI-for-age) ในแบบเปอร์เซ็นต์ไทล์

รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็กที่มีความถี่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยผู้ใหญ่ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, ผื่นหนังอักเสบคล้ายเป็นสิ่ว, เนื้อเยื่อรอบเล็บอักเสบ, โลหิตจาง, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ตึงเนื้ออกที่ผิวหนัง (พบบ่อยมาก); หัวใจเต้นช้า, ผื่นผิวหนังแดงลอกเป็นขุยบริเวณกว้าง (dermatitis exfoliative generalised), ปฏิกริยาภูมิไวเกิน และ ตับอ่อนอักเสบ (พบบ่อย) (ตารางที่ 10)

### ตารางที่ 10: รายงานความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ เกรด 3/4 ( $\geq 2\%$ ) สำหรับการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยเด็ก

อาการไม่พึงประสงค์	การรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib	
	N=171	
	Grade 3/4	
	n (%)	
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ <sup>1</sup>	25 (15)	
ไข้	19 (11)	
เอนไซม์ Transaminase เพิ่มขึ้น <sup>2</sup>	11 (6)	
น้ำหนักเพิ่ม	9 (5)	

ปวดศีรษะ	5 (3)
อาเจียน	5 (3)
ความดันโลหิตต่ำ	4 (2)
ผื่น <sup>3</sup>	4 (2)
เอนไซม์ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น	4 (2)

1. เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ รวมถึงมีจำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้
2. เอนไซม์ Transaminase เพิ่มขึ้น รวมถึงเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น, เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น, เอนไซม์ transaminase ในเลือดสูง และเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น
3. ผื่น รวมถึง ผื่น, ผื่นแบนราบและผื่นนูนสลับกัน, ผื่นชนิดตุ่มหนอง, ผื่นแดงที่ผิวหนัง, ผื่นนูน และ ผื่นราบไม่นูน

### อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ การรักษาด้วย Mekinist monotherapy

เนื่องจาก trametinib ถูกเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่โดยกระบวนการ deacetylation โดยมี hydrolytic enzymes เป็นสื่อ (เช่น carboxylesterases) ดังนั้นเภสัชจลนศาสตร์ของยาจึงไม่น่าได้รับผลกระทบจากยาอื่น ๆ ผ่านทางการเกิดอันตรกิริยาทางเมตาบอลิก เมื่อให้ trametinib ซ้ำ ปริมาณยาในร่างกายไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำ cytochrome P450 (CYP) 3A4

จากข้อมูล *in vitro* และ *in vivo* Mekinist ไม่น่าจะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ผ่านทางการเกิดอันตรกิริยากับเอนไซม์หรือ transporter ของ CYP (โปรดดู เภสัชวิทยาคลินิก และเภสัชจลนศาสตร์) การให้ยาซ้ำหลายครั้งของ trametinib 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ไม่มีผลที่สัมพันธ์กับทางคลินิกต่อค่า  $C_{max}$  และ AUC ของ dabrafenib ที่ให้ครั้งเดียว ซึ่งเป็น CYP2C8/CYP3A4 substrate

### การรักษาพร้อมและ non-fixed dose combination therapy

#### การรักษาพร้อมกับ dabrafenib

การให้ยาซ้ำของ Mekinist ขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นผลให้  $C_{max}$  ของ dabrafenib เพิ่มขึ้น 16% และ AUC ของ dabrafenib เพิ่มขึ้น 23% ค่าชีวประสิทธิผลของ Mekinist ลดลงเล็กน้อย ซึ่งสัมพันธ์กับค่า AUC ที่ลดลง 12% เมื่อให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในประชากรที่ทำการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ การเปลี่ยนแปลง  $C_{max}$  และ AUC ของ dabrafenib และ Mekinist นั้นไม่ส่งผลทางคลินิก โปรดดูอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ dabrafenib monotherapy เพิ่มเติมในเอกสารกำกับยาฉบับเต็มของ dabrafenib

## การตั้งครรภ์ การเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์

### การตั้งครรภ์

#### สรุปความเสี่ยง

Mekinist อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ยังไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอและมีการควบคุมที่ดีของ Mekinist ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาเกี่ยวกับการสืบพันธุ์ในสัตว์ (หนู rat และกระต่าย) แสดงถึงความเป็นพิษของ trametinib ต่อตัวแม่และการพัฒนาของตัวอ่อน

ในหนู rat พบว่าน้ำหนักของตัวอ่อนลดลงและการสูญเสียหลังการฝังตัว (post-implantation loss) เพิ่มขึ้น ภายหลังจากที่ตัวแม่ได้รับยา trametinib ที่ความเข้มข้น 0.3 และ 1.8 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของมนุษย์คือ 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ในกระต่ายพบว่าน้ำหนักของตัวอ่อนลดลง กระบวนการสร้างกระดูกมีความผิดปกติมากขึ้น และการสูญเสียหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้น ภายหลังจากที่ตัวแม่ได้รับยา trametinib ที่ความเข้มข้น 0.09 และ 0.3 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของมนุษย์คือ 2 มก. วันละ 1 ครั้ง สตรีมีครรภ์จึงควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

#### ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาการพัฒนาของเอมบริโอ – ตัวอ่อนในครรภ์ หนู rat และกระต่ายได้รับยา trametinib ทางปาก จนถึง 0.125 มก./กก./วัน และ 0.31 มก./กก./วัน ตามลำดับ ในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะของตัวอ่อน ในหนู rat ที่ขนาดยา  $\geq 0.031$  มก./กก./วัน และ 0.125 มก./กก./วัน ปริมาณยาในร่างกาย (AUC) ของตัวแม่คือ 110 นาโนกรัม\*ชม./มล. และ 684 นาโนกรัม\*ชม./มล. ตามลำดับ เทียบเท่ากับประมาณ 0.3 และ 1.8 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของมนุษย์คือ 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ที่ขนาดยา  $\geq 0.031$  มก./กก./วัน เกิดความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนคือน้ำหนักของตัวอ่อนลดลง ที่ขนาดยา 0.125 มก./กก./วัน เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่และการสูญเสียหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้น ในกระต่าย ที่ขนาดยา  $\geq 0.039$  มก./กก./วัน และ 0.15 มก./กก./วัน ปริมาณยาในร่างกาย (AUC) ของตัวแม่คือ 31.9 นาโนกรัม\*ชม./มล. และ 127 นาโนกรัม\*ชม./มล. ตามลำดับ เทียบเท่ากับประมาณ 0.09 และ 0.3 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของมนุษย์คือ 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ที่ขนาดยา  $\geq 0.039$  มก./กก./วัน เกิดความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนคือน้ำหนักของตัวอ่อนลดลงและกระบวนการสร้างกระดูกมีความผิดปกติมากขึ้น ที่ขนาดยา 0.15 มก./กก./วัน เกิดการสูญเสียหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้น รวมถึงการแท้งเมื่อเทียบกับสัตว์ทดลองกลุ่มควบคุม

#### การให้นมบุตร

#### สรุปความเสี่ยง

ยังไม่มีข้อมูลของผลของ Mekinist ต่อเด็กที่ได้รับน้ำนมมารดา หรือผลของ Mekinist ต่อการผลิตน้ำนม เนื่องจากยาหลายชนิดถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์และโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก Mekinist

ในเด็กที่ได้รับน้ำนม สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองจึงควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อเด็ก ประโยชน์ทางด้านพัฒนาการและสุขภาพของการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองควรได้รับการพิจารณาร่วมกับ ความจำเป็นทางคลินิกของมารดาในการได้รับยา Mekinist และอาการไม่พึงประสงค์จาก Mekinist ที่อาจ เกิดขึ้นในเด็กที่ได้รับน้ำนมหรือจากภาวะพื้นฐานของมารดา

## **สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์**

### **การคุมกำเนิด**

#### **ผู้หญิง**

สตรีที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการศึกษาในสัตว์ทดลองว่า Mekinist เป็นอันตรายต่อการพัฒนาของตัวอ่อน สตรีที่มีเพศสัมพันธ์และมีความสามารถในการเจริญพันธุ์ควรใช้ การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (วิธีที่เกิดการตั้งครรภ์ได้น้อยกว่า 1%) ระหว่างที่ได้รับ Mekinist และ ภายหลังจากหยุดยา Mekinist ไปอีกอย่างน้อย 16 สัปดาห์

สตรีที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์ที่ได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ควรได้รับการแนะนำว่า dabrafenib อาจลดประสิทธิภาพของฮอร์โมนคุมกำเนิดรูปแบบรับประทานหรือรูปแบบอื่นที่ดูดซึมเข้าสู่ กระแสเลือด และควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพอื่นๆ

#### **ผู้ชาย**

ผู้ป่วยชาย (รวมถึงผู้ป่วยที่ตัดท่อนำสุจิแล้ว) ที่มีคู่นอนที่ตั้งครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ควรสวมถุงยางอนามัยเมื่อมีเพศสัมพันธ์ระหว่างที่ได้รับ Mekinist monotherapy หรือได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib และต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 16 สัปดาห์ ภายหลังจากหยุดยา Mekinist

### **การเจริญพันธุ์**

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ Mekinist ต่อการเจริญพันธุ์ของมนุษย์ ไม่มีการศึกษาถึงการเจริญ พันธ์ุในสัตว์แต่พบผลไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะสืบพันธุ์ของสัตว์เพศเมีย (โปรดดู ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่ การศึกษาทางคลินิก) Mekinist อาจทำให้การเจริญพันธุ์บกพร่องในมนุษย์

### **การได้รับยาเกินขนาด**

ยังไม่มีรายงานของการได้รับยาเกินขนาด ไม่มีรายงานกรณีของการได้รับยา Mekinist เกิน 4 มก. วันละ 1 ครั้ง จากการศึกษาทางคลินิก มีการประเมินการให้ยาโดยการรับประทานยามากถึง 4 มก. วันละ 1 ครั้ง และให้ loading dose โดยการรับประทานขนาด 10 มก. วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 2 วัน ในการศึกษาทาง คลินิก

การดูแลเพิ่มเติมอื่นๆ ควรเป็นไปตามการบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำโดยศูนย์พิษวิทยาของประเทศ นั้นๆ ยังไม่มีการรักษาเฉพาะสำหรับการได้รับยาเกินขนาดสำหรับ Mekinist หากได้รับยาเกินขนาดผู้ป่วย

ควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการเฝ้าระวังอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น ไม่คาดว่า การฟอกเลือดจะเพิ่มการกำจัดยาเนื่องจาก Mekinist จับกับโปรตีนในพลาสมาได้มาก

## เภสัชวิทยาคลินิก

### กลไกการออกฤทธิ์

*การรักษาด้วย Mekinist monotherapy*

Trametinib (Mekinist) เป็นยาที่เป็นตัวยับยั้งแบบ allosteric ชนิดผันกลับได้แบบจำเพาะสูงต่อเอนไซม์ mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) และ 2 (MEK2) และการทำงานของ kinase โปรตีน MEK เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของกระบวนการ extracellular signal-regulated kinase (ERK) ใน melanoma และมะเร็งอื่นๆ กระบวนการดังกล่าวมักถูกกระตุ้นจากการกลายพันธุ์ของ BRAF ที่กระตุ้น MEK และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง Trametinib ยับยั้งการทำงานของ MEK kinase ซึ่งจะกีดการเจริญเติบโตของเซลล์ melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 และโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell ในหลอดทดลองมีฤทธิ์ต้านมะเร็งในโมเดลของเซลล์ปลูกถ่าย ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600

*การใช้ร่วมกับ dabrafenib*

Dabrafenib เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการเป็น ATP-competitive inhibitor อย่างเฉพาะเจาะจงของ BRAF (ทั้งชนิด wild-type และ ชนิด V600) และ wild-type CRAF kinases การกลายพันธุ์ที่นำไปสู่มะเร็ง (oncogenic mutation) ของยีน BRAF นำไปสู่การกระตุ้นกระบวนการ RAS/RAF/MEK/ERK และกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เพราะการรักษาพร้อมระหว่าง Mekinist และ dabrafenib ส่งผลร่วมกันยับยั้งเอนไซม์ kinase สองชนิดในกระบวนการคือ BRAF และ MEK และการใช้ยาร่วมกันจะให้ผลการยับยั้งกระบวนการสูงกว่าการใช้ยาชนิดเดียว การศึกษา *in vitro* ในเซลล์ melanoma และเซลล์มะเร็งปอดชนิด non-small cell ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 พบว่าการให้ trametinib ร่วมกับ dabrafenib มีเสริมฤทธิ์/เพิ่มฤทธิ์กัน ส่วนการศึกษา *in vivo* ในเซลล์ปลูกถ่ายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 พบว่าสามารถยืดระยะเวลาในการเกิดการดื้อยา

### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Trametinib กดระดับของ phosphorylated ERK ใน cell line ของ melanoma และมะเร็งปอดชนิด non-small cell ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 และในแบบจำลองเซลล์ปลูกถ่ายมะเร็ง melanoma ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF และ NRAS การให้ Mekinist ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ biomarkers ของมะเร็งที่ขึ้นกับขนาดยาได้แก่การยับยั้ง phosphorylated ERK การยับยั้ง Ki67 (ตัวบ่งชี้ ของการเพิ่มจำนวนเซลล์) และเพิ่ม p27 (ตัวบ่งชี้ของขบวนการตายของเซลล์) หลังจากการให้ยาซ้ำในขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของ trametinib ที่พบเกินจาก



ความเข้มข้นเป้าหมายของการศึกษาพรีคลินิกตลอดช่วงการให้ยา 24 ชม. ดังนั้นจึงให้ผลยับยั้ง MEK pathway ได้ยาวนาน

### สรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (Cardiac electrophysiology)

มีการประเมินถึงความเป็นไปได้ที่ trametinib จะทำให้ heart rate-corrected QT (QTc) ยาวนานขึ้น โดยเป็นการศึกษาที่ทำขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วย 32 ราย ซึ่งได้รับยาหลอกในวันที่ 1 และได้รับยาเม็ด Mekinist 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึง 14 ตามด้วย Mekinist 3 มก. ในวันที่ 15 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่พบความสัมพันธ์ทางคลินิกกับ QTc ที่ยาวนานขึ้น

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib พบผู้ป่วย 0.8% ที่มี QTc ที่ยาวนานขึ้น > 500 ms และมีผู้ป่วย 3.8% ที่ QTc ยาวนานขึ้น > 60 ms จากค่าเริ่มต้น

### เภสัชจลนศาสตร์

#### การดูดซึม

Trametinib ที่ให้โดยการรับประทานถูกดูดซึมโดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ความเข้มข้นถึงจุดสูงสุดเป็น 1.5 ชม. หลังจากให้ยา ค่าเฉลี่ยของค่าชีวประสิทธิผลสมบูรณของการให้ยาชนิดเม็ด 2 มก. ครั้งเดียวคือ 72% เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแบบไมโครโด้สทางหลอดเลือดดำ การเพิ่มขึ้นของปริมาณยาในร่างกาย ( $C_{max}$  และ AUC) เป็นสัดส่วนกับขนาดยาหลังจากให้ยาซ้ำ เมื่อให้ยาขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ  $C_{max}$ , AUC<sub>(0-t)</sub> และความเข้มข้นก่อนให้ยาเป็น 22.2 นาโนกรัม/มล., 370 นาโนกรัม\*ชม./มล. และ 12.1 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ โดยสัดส่วนค่าสูงสุด:ค่าต่ำสุดมีค่าน้อย (1.8) ความแปรผันระหว่างผู้ป่วยต่ำ (<28%) การให้ trametinib ครั้งเดียวร่วมกับอาหารไขมันและแคลอรีสูงทำให้มีการลดลงของ  $C_{max}$  และ AUC 70% และ 10% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับตอนท้องว่าง (โปรดดู ขนาดยาและวิธีการให้ยา)

#### การกระจายยา

การจับกันของ trametinib กับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์คือ 97.4% trametinib มีปริมาตรการกระจายยาเป็น 1,060 ลิตร ซึ่งวัดหลังจากให้ยาแบบไมโครโด้สทางหลอดเลือดดำ 5 ไมโครกรัม

#### กระบวนการเปลี่ยนแปลงยา/เมตาบอลิซึม

การศึกษา *in vitro* และ *in vivo* แสดงให้เห็นว่า trametinib ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซ์โดยกระบวนการ deacetylation เพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับกระบวนการ mono-oxygenation และ deacetylated metabolite จะถูกเมตาบอลิซ์ต่อโดยกระบวนการ glucuronidation กระบวนการ deacetylation มีเอนไซม์ carboxylesterase 1b, 1c และ 2 เป็นสื่อกลาง และอาจมีเอนไซม์ hydrolytic อื่นๆ เป็นสื่อกลาง

## การกำจัดยา

Trametinib สะสมเมื่อให้ยาวันละ 1 ครั้งซ้ำหลายวัน โดยมีสัดส่วนของการสะสมเฉลี่ยเป็น 6.0 หลังจากให้ยาขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตสุดท้าย คือ 127 ชม. (5.3 วัน) หลังจากให้ยาครั้งเดียว ยาจะถึงระดับคงที่ในวันที่ 15 การขจัดยาในพลาสมาของ trametinib ที่ให้ทางหลอดเลือดดำเป็น 3.21 ลิตร/ชม.

หลังจากให้ยา trametinib ติดตามการสลายตัวในรูปสารละลายโดยการรับประทานครั้งเดียว ปริมาณของขนาดยาทั้งหมดที่นำกลับคืนมาหลังจากรวบรวมเป็นเวลา 10 วัน มีค่าต่ำ (<50%) เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน สารที่ติดอยู่กับยาถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก (>81% ของสารกัมมันตรังสีที่พบ) และขับออกทางปัสสาวะเล็กน้อย ( $\leq 19\%$ ) น้อยกว่า 0.1% ของยาที่ถูกขับออกพบในรูป parent drug ในปัสสาวะ

## การประเมินทาง *In Vitro* ของอันตรกิริยาของยา

### ผลของยาอื่นต่อ trametinib:

ข้อมูลจาก *in vitro* และ *in vivo* แสดงว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ trametinib ไม่น่าจะได้รับผลจากยาอื่นๆ Trametinib ถูก deacetylate โดย carboxylesterases และอาจจะโดยเอนไซม์ hydrolytic อื่นๆ มีหลักฐานเล็กน้อยจากการศึกษาทางคลินิกสำหรับอันตรกิริยาของยาที่มี carboxylesterases เป็นสื่อกลาง เอนไซม์ CYP มีผลเล็กน้อยต่อการกำจัดยา trametinib และสารที่ไม่ได้เป็น substrate ของ transporters ต่อไปนี้: breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, organic cation transporter (OCT) 1, multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 และ multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 Trametinib เป็น *in vitro* substrate ของ efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) แต่ไม่มีผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญจากการยับยั้ง transporter นี้ เนื่องจากยามีการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยไม่ใช้พลังงาน (passive permeability) ที่ดีและมีค่าชีวประสิทธิผลสูง

## กลุ่มประชากรพิเศษ

### เด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

เภสัชจลนศาสตร์ของ trametinib ในเนื้อเยื่ออกกลีโอม่า และมะเร็งชนิดก้อนอื่น ๆ ถูกประเมินในผู้ป่วยเด็ก 244 ราย (อายุ 1 ถึง <18 ปี) หลังจากได้รับยาครั้งเดียวหรือได้รับยาซ้ำตามน้ำหนักตัว ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ (อัตราการดูดซึมยาและการขจัดยา) ของ trametinib ในผู้ป่วยเด็กใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ น้ำหนักมีผลต่อการขจัดยา trametinib ที่ให้โดยการรับประทาน เภสัชจลนศาสตร์ของการได้รับยา trametinib ที่ปรับขนาดตามน้ำหนักตัวตามที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กอยู่ในช่วงเดียวกันกับที่พบในผู้ใหญ่

## ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร อายุไม่มีผลเกี่ยวข้องกับทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ Mekinist

## เพศ/น้ำหนัก

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ เพศและน้ำหนักมีผลต่อการขจัดยา trametinib ที่ให้โดยการรับประทาน ถึงแม้ว่าอาสาสมัครเพศหญิงที่มีขนาดตัวเล็กกว่าจะถูกคาดการณ์ว่าจะมีปริมาณยาในร่างกายสูงกว่าอาสาสมัครเพศชายที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า ความแตกต่างนี้ไม่น่าจะมีผลทางคลินิกและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

## เชื้อชาติ/ชาติพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะประเมินผลของเชื้อชาติต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ trametinib

## ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ความบกพร่องของไตไม่น่าจะมีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ trametinib เนื่องจาก trametinib มีการขับถ่ายทางไตต่ำ เภสัชจลนศาสตร์ของ trametinib ถูกแสดงโดยการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย 223 ราย และผู้ป่วยซึ่งมีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง 35 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกของ trametinib ความบกพร่องของไตเพียงเล็กน้อยและปานกลางไม่มีผลต่อปริมาณยา trametinib ในร่างกาย (<6% สำหรับแต่ละกลุ่ม) ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (โปรดดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

## ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรและข้อมูลจากการศึกษาเภสัชวิทยาคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีการทำงานของตับปกติหรือผู้ป่วยที่มีค่าบิลิรูบิน (bilirubin) และ/หรือ AST เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ปานกลาง หรือ รุนแรง (ตามนิยามของ National Cancer Institute classification) บ่งชี้ว่าการทำงานของตับไม่ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการขจัดยา trametinib ที่ให้โดยการรับประทาน

## การศึกษาทางคลินิก

**โรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย**

**การรักษาด้วย Mekinist monotherapy**

**การศึกษา MEK114267**

มีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Mekinist ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF (V600E และ V600K) ในการศึกษา

ทางคลินิกแบบที่มีการสุ่มให้ได้รับการรักษาโดยไม่ปกปิดการรักษาที่ได้รับ โดยจะต้องตรวจวัดการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 การคัดกรองผู้ป่วยประกอบด้วย การทดสอบการกลายพันธุ์ของยีน BRAF (V600E และ V600K) โดยใช้ BRAF mutation assay (ทำโดยห้องปฏิบัติการกลาง) โดยใช้ตัวอย่างเนื้องอกล่าสุดที่มี

ผู้ป่วยจำนวน 322 ราย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรืออาจเคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาแล้ว 1 ครั้งในการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย [กลุ่ม Intent to Treat (ITT)] ถูกสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ให้ได้รับ trametinib 2 มก. วันละ 1 ครั้งหรือเคมีบำบัด (dacarbazine 1000 มก./ตรม. ทุก 3 สัปดาห์ หรือ paclitaxel 175 มก./ตรม. ทุก 3 สัปดาห์) การรักษาสำหรับผู้ป่วยทุกรายจะดำเนินต่อไปจนกระทั่งมีการลุกลามของโรค หรือเสียชีวิต หรือถอนตัวจากการศึกษา

จุดยุติหลักของการศึกษานี้คือ การประเมินประสิทธิผลของ trametinib เปรียบเทียบกับเคมีบำบัดในแง่ของการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ระยะลุกลามที่ไม่เคยมีประวัติการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง (จำนวน 273 ราย) ซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มประชากรประสิทธิผลหลัก จุดยุติรองคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรคในกลุ่ม ITT และการรอดชีวิตโดยรวม (OS) อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) และระยะเวลาการตอบสนอง (DoR) ในกลุ่มประชากรประสิทธิผลหลักและกลุ่ม ITT ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดได้รับอนุญาตให้เปลี่ยนมาอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ trametinib ได้หลังจากที่ได้รับการยืนยันว่ามีการลุกลามของโรค ผู้ป่วย 51 ราย (47%) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดที่ได้รับการยืนยันว่ามีการลุกลามของโรคแล้วเปลี่ยนมาใช้ trametinib

ลักษณะต่างๆ ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา มีความสมดุลกันระหว่างกลุ่มการรักษาในกลุ่มประชากรประสิทธิผลหลักและกลุ่ม ITT ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่ม ITT เป็นเพศชาย (54%) และเป็นคนขาวทั้งหมด (100%) มีค่ามัธยฐานของอายุเป็น 54 ปี (22% มีอายุ  $\geq 65$  ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (64%) มี Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status เป็น 0 และผู้ป่วย 11 ราย (3%) มีประวัติของการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (87%) ในกลุ่ม ITT มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E และผู้ป่วย 12% มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600K ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (66%) ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งระยะลุกลามหรือระยะแพร่กระจายมาก่อน

ประสิทธิผลในกลุ่มประชากรประสิทธิผลหลักมีความสอดคล้องกับผลในกลุ่ม ITT ดังนั้นจึงแสดงเฉพาะข้อมูลประสิทธิผลของกลุ่ม ITT เท่านั้นในตารางที่ 11 และรูปที่ 1

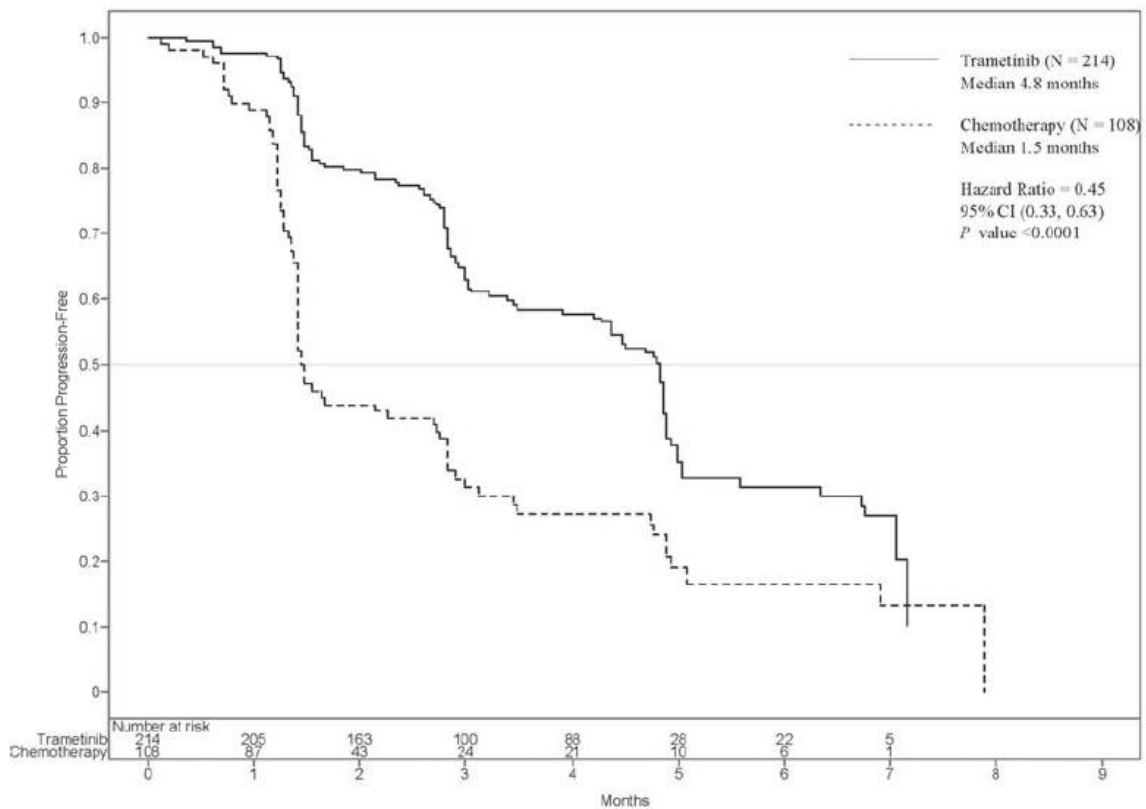
ตารางที่ 11 MEK114267 - ประสิทธิภาพที่ประเมินโดยผู้วิจัย (กลุ่ม ITT)

จุดยุติ/การประเมินผล	กลุ่มประชากรแบบ Intention-to-Treat	
	Trametinib N=214	เคมีบำบัด <sup>a</sup> N=108
<b>การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค</b>		
ค่ามัธยฐาน (เดือน) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Hazard Ratio (95% CI) P value	0.45 (0.33, 0.63) <0.001	
<b>การรอดชีวิตโดยรวม</b>		
เสียชีวิต, จำนวน (%)	35 (16)	29 (27)
Hazard Ratio (95% CI) P value	0.54 (0.32, 0.92) 0.0136	
การรอดชีวิตที่ 6 เดือน (%) (95% CI)	81 (73, 86)	67 (55, 77)
อัตราการตอบสนองโดยรวม (%)	22	8

ITT = Intention to Treat; PFS = การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (Progression-free survival); CI = ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval)

<sup>a</sup>กลุ่มเคมีบำบัด ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ dacarbazine (DTIC) 1000 มก./ตรม. ทุก 3 สัปดาห์ หรือ paclitaxel 175 มก./ตรม. ทุก 3 สัปดาห์

รูปที่ 1: MEK114267 –กราฟการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรคแบบ Kaplan Meier ที่ประเมินโดยผู้วิจัย (กลุ่ม ITT)



ค่า PFS สอดคล้องกันในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของ V600K (HR = 0.50; [95% CI: 0.18, 1.35], p = 0.0788)

ในการศึกษาระยะที่ 2 ซึ่งมีกลุ่มการรักษาเดียว Mekinist ไม่แสดงถึงฤทธิ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคเมื่อได้รับยายับยั้ง BRAF มาก่อนหน้านี้ใน cohort หนึ่งจากหลาย cohort (โปรดดู ข้อบ่งใช้)

### การใช้ร่วมกับ dabrafenib

มีการศึกษาระยะที่ 3 ที่สำคัญ 2 การศึกษาสำหรับประสิทธิผลและความปลอดภัยในขนาดยาที่แนะนำของ trametinib (2 มก. วันละ 1 ครั้ง) ร่วมกับ dabrafenib (150 มก. วันละสองครั้ง) สำหรับการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

### MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 (COMBI-d) เป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยปกปิดการรักษาที่ได้รับทั้งสองฝ่าย เปรียบเทียบการให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib และ dabrafenib ร่วมกับยาหลอก โดยใช้ในการรักษาขนานแรก (first-line therapy) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง cutaneous melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E/K ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ออกได้ (ระยะ IIIc) หรือมีการแพร่กระจาย (ระยะ IV) โดยจุดยุติหลักของการศึกษาคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) ที่ประเมินโดย

แพทย์ผู้วิจัยและจุดยุติรองที่สำคัญคือการรอดชีวิตโดยรวม (OS) ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มโดยใช้ระดับเอนไซม์ lactate dehydrogenase (LHD) (>ค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) กับ ≤ULN) และการกลายพันธุ์ของยีน BRAF (V600E กับ V600K)

ผู้ป่วยทั้งหมด 423 รายถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับ Mekinist 2 มก.วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ dabrafenib 150 มก. วันละสองครั้ง (จำนวน 211 ราย) หรือได้รับ dabrafenib 150 มก. วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว (จำนวน 212 ราย) โดยลักษณะของผู้ป่วยเบื้องต้นระหว่างสองกลุ่มมีความสมดุลกัน ผู้ป่วย 53% เป็นเพศชาย ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 56 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคะแนน ECOG performance ที่ 0 (72%) และโรคอยู่ระยะ IVM1c (66%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (85%) มีการกลายพันธุ์ของ BRAF V600E และผู้ป่วยที่เหลืออีก 15% มีการกลายพันธุ์ของ BRAF V600K

ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมและการประเมินอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ถึง 5 ปี แสดงในตารางที่ 12 จากผลการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี พบว่าการให้ยา dabrafenib ร่วมกับ trametinib ยังคงให้ประโยชน์เมื่อเทียบกับการให้ dabrafenib เพียงอย่างเดียว ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ dabrafenib เพียงอย่างเดียวประมาณ 7 เดือน (25.8 เดือน และ 18.7 เดือน ตามลำดับ) และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 32% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib เพียงอย่างเดียว คือ 27% (ตารางที่ 12, รูปที่ 2) โดยจากกราฟการรอดชีวิตโดยรวมแบบ Kaplan-Meier แสดงให้เห็นถึงอัตราที่ค่อนข้างคงที่ตั้งแต่ปีที่ 3 ถึงปีที่ 5 (โปรดดู รูปที่ 2)

ในผู้ป่วยที่มีระดับของ lactate dehydrogenase ปกติก่อนเริ่มการรักษา พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ของกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 40% (95% CI: 31.2, 48.4) และกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib เพียงอย่างเดียว คือ 33% (95% CI: 25.0, 41.0) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับของ lactate dehydrogenase สูงกว่าปกติก่อนเริ่มการรักษา พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ของกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 16% (95% CI: 8.4, 26.0) และกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib เพียงอย่างเดียว คือ 14% (95% CI: 6.8, 23.1)

ตารางที่ 12: COMBI-d - การรอดชีวิตโดยรวม (กลุ่ม ITT)

การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม*		การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี*		การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี*	
Dabrafenib ร่วมกับ	Dabrafenib ร่วมกับ	Dabrafenib ร่วมกับ	Dabrafenib ร่วมกับ	Dabrafenib ร่วมกับ	Dabrafenib ร่วมกับ
Trametinib	ยาหลอก	Trametinib	ยาหลอก	Trametinib	ยาหลอก
N=211	N=212	N=211	N=212	N=211	N=212

จำนวนผู้ป่วย

เสียชีวิต (เหตุการณ์), จำนวน (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
----------------------------------------	---------	----------	----------	----------	----------	----------

**การรอดชีวิตโดยรวม (เดือน)**

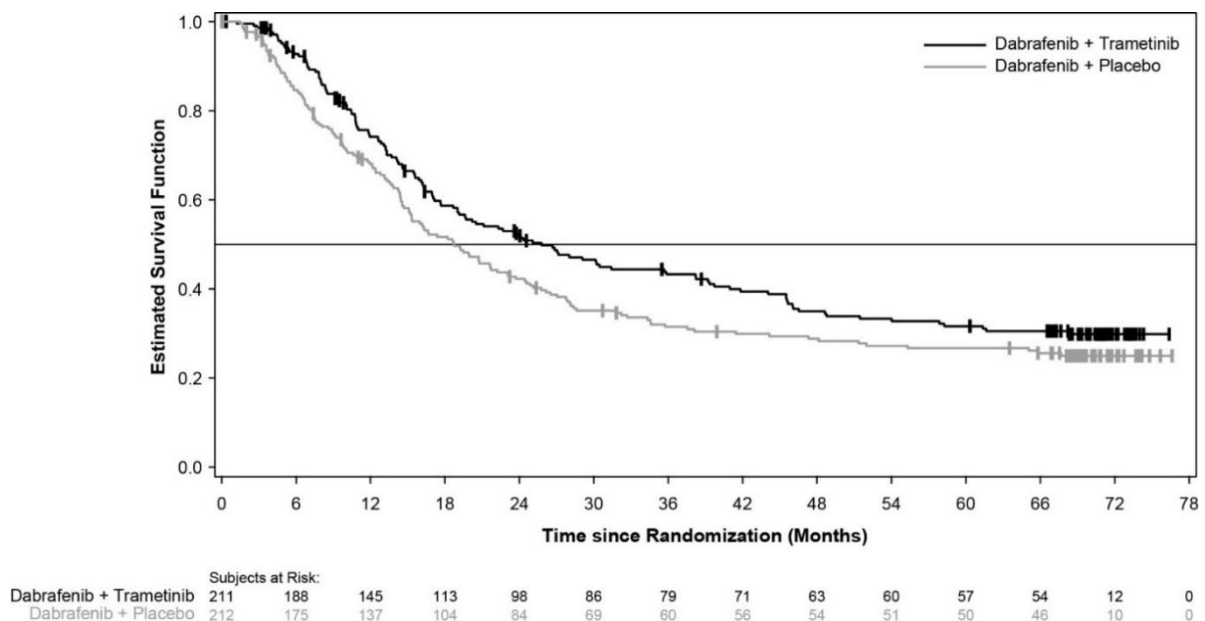
ค่ามัธยฐาน (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.7)	26.7 (19.0, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.75 (0.58, 0.96)		0.80 (0.63, 1.01)	
P value	0.011		NA		NA	

การรอดชีวิต โดยรวม, % (95% CI)	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=211	Dabrafenib ร่วมกับ ยาหลอก N=212
ที่ 1 ปี	74 (66.8, 79.0)	68 (60.8, 73.5)
ที่ 2 ปี	52 (44.7, 58.6)	42 (35.4, 48.9)
ที่ 3 ปี	43 (36.2, 50.1)	31 (25.1, 37.9)
ที่ 4 ปี	35 (28.2, 41.8)	29 (22.7, 35.2)
ที่ 5 ปี	32 (25.1, 38.3)	27 (20.7, 33.0)

\*จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม: 12 ม.ค. 2015; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี: 15 ก.พ. 2016; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี: 10 ธ.ค. 2018

NR = ยังอ่านค่าไม่ได้ (Not reached), NA = ไม่มีข้อมูล (Not applicable)

**รูปที่ 2: COMBI-d - กราฟการรอดชีวิตโดยรวมแบบ Kaplan-Meier (กลุ่ม ITT)**





ตลอดระยะเวลา 5 ปี จุดยุติหลักทางคลินิก ได้แก่ การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) ในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ dabrafenib เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) และระยะเวลาการตอบสนอง (DoR) ยังคงดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib เทียบกับกลุ่มที่ให้ dabrafenib เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13: การประเมินประสิทธิผลโดยผู้วิจัยสำหรับการศึกษา MEK115306 (COMBI-d)

จุดยุติ	การวิเคราะห์เบื้องต้น*		การวิเคราะห์เพิ่มเติม*		การวิเคราะห์ที่ 3 ปี*		การวิเคราะห์ที่ 5 ปี*	
	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=211	Dabrafenib ร่วมกับ ยาหลอก N=212	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=211	Dabrafenib ร่วมกับ ยาหลอก N=212	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=211	Dabrafenib ร่วมกับ ยาหลอก N=212	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=211	Dabrafenib ร่วมกับ ยาหลอก N=212
PFS ที่ประเมินโดยผู้วิจัย								
มีการกำเริบของโรคหรือเสียชีวิต, จำนวน (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 (78)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI <sup>a</sup> )	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)
Hazard Ratio (95% CI)	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 value (log-rank test)	0.035		<0.001 <sup>g</sup>		NA		NA	
อัตราการตอบสนองโดยรวม <sup>b</sup> (%) (95% CI)	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)
ความแตกต่างของอัตราการตอบสนอง (CR <sup>c</sup> +PR <sup>c</sup> ), % 95% CI ของความแตกต่าง P value	15 <sup>d</sup> 5.9, 24.5		15 <sup>d</sup> 6.0, 24.5		NA		NA	
ระยะเวลาการตอบสนอง (เดือน)								
ค่ามัธยฐาน (95% CI)	9.2 <sup>e</sup> (7.4, NR)	10.2 <sup>e</sup> (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)

\*จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์เบื้องต้น: 26 ส.ค. 2013, จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์เพิ่มเติม: 12 ม.ค. 2015, จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ที่ 3 ปี: 15 ก.พ. 2016, จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ที่ 5 ปี: 10 ธ.ค. 2018

a- ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence interval)

b- อัตราการตอบสนองโดยรวม (Overall Response Rate) = การตอบสนองสมบูรณ์ (Complete Response) + การตอบสนองบางส่วน (Partial Response)

c- CR: Complete Response, PR: Partial Response

d- ความแตกต่างของอัตราการตอบสนองคำนวณจาก ORR ที่ไม่มีการตัดตัวเลข

e- เวลาขณะที่รายงานผล การตอบสนองประเมินโดยผู้วิจัยส่วนใหญ่ ( $\geq 59\%$ ) ยังคงอยู่ระหว่างการดำเนินการ

f- ผู้ป่วยจำนวน 2 คน ที่เคยถูกรวมในผู้ที่มีการดำเนินของโรคหรือเสียชีวิตในการวิเคราะห์ที่ 3 ปี ถูกตัดข้อมูลออกจากการวิเคราะห์ที่ 5 ปี เนื่องจากมีข้อมูลที่ไม่เพียงพอในการประเมินก่อนที่จะเกิดเหตุการณ์

g- การวิเคราะห์เพิ่มเติมไม่ได้เกิดขึ้นตามแผนที่วางไว้ล่วงหน้าและค่า P value ไม่ได้ถูกปรับปรุงสำหรับการทดสอบหลายรายการ

NR = ยังอ่านค่าไม่ได้ (Not reached)

NA = ไม่มีข้อมูล (Not applicable)

## MEK116513 (COMBI-v)

MEK116513 เป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มให้ได้รับการรักษา โดยไม่ปกปิดการรักษาที่ได้รับ เปรียบเทียบระหว่างการให้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib กับการให้ vemurafenib เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 โดยจุดยติหลักของการศึกษาคือการรอดชีวิตโดยรวม ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มโดยใช้ระดับเอนไซม์ lactate dehydrogenase (LHD) ( $>$ ค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) กับ  $\leq$ ULN) และการกลายพันธุ์ของยีน BRAF (V600E กับ V600K)

ผู้ป่วยทั้งหมด 704 รายถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับ Mekinist 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ dabrafenib 150 มก. วันละสองครั้ง หรือได้รับ vemurafenib 960 มก. วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนผิวขาว ( $>96\%$ ) และเป็นเพศชาย (55%) ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 55 ปี (24% มีอายุ  $\geq 65$  ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคอยู่ระยะ IV M1c (61%) ผู้ป่วยส่วนมากมี LDH  $\leq$ ULN (67%) มีคะแนน ECOG performance ที่ 0 (70%) และมีโรคที่อวัยวะภายในตั้งแต่เริ่มการรักษา (78%) โดยรวมแล้วผู้ป่วย 54% มีโรคเริ่มต้นในบริเวณต่างๆ  $<3$  แห่ง และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการกลายพันธุ์ของ BRAF V600E (89%)

จากผลการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี พบว่าการให้ยา dabrafenib ร่วมกับ trametinib ยังคงให้ประโยชน์เมื่อเทียบกับการให้ vemurafenib เพียงอย่างเดียว ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ vemurafenib เพียงอย่างเดียว ประมาณ 8 เดือน (26.0 เดือน และ 17.8 เดือน ตามลำดับ) และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 36% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ vemurafenib เพียงอย่างเดียว คือ 23% (ตารางที่ 14, รูปที่ 3) โดยจากกราฟการรอดชีวิตโดยรวมแบบ Kaplan-Meier แสดงให้เห็นถึงอัตราที่ค่อนข้างคงที่ ตั้งแต่ปีที่ 3 ถึงปีที่ 5 (โปรดดู รูปที่ 3) ในผู้ป่วยที่มีระดับของ lactate dehydrogenase ปกติก่อนเริ่มการรักษา พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ของกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 46% (95% CI: 38.8, 52.0) และกลุ่มที่ได้รับ vemurafenib เพียงอย่างเดียว คือ 28% (95% CI: 22.5, 34.6) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ

ของ lactate dehydrogenase สูงกว่าปกติก่อนเริ่มการรักษา พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ของกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib คือ 16% (95% CI: 9.3, 23.3) และกลุ่มที่ได้รับ vemurafenib เพียงอย่างเดียว คือ 10% (95% CI: 5.1, 17.4)

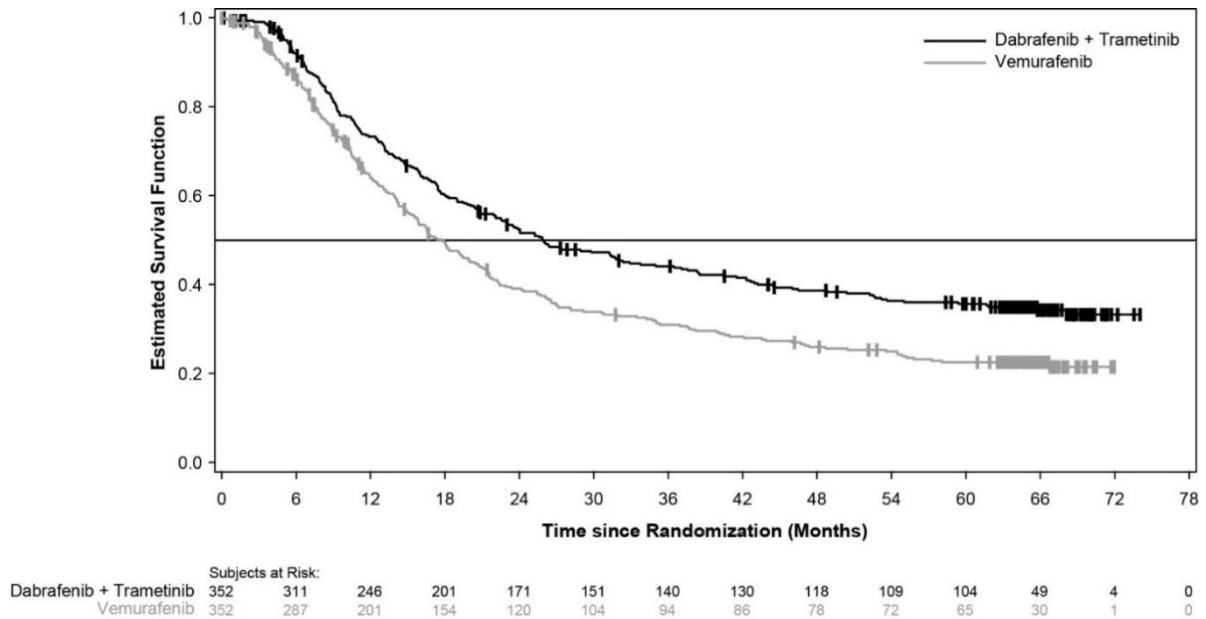
ตารางที่ 14: การรอดชีวิตโดยรวมในการศึกษา MEK116513 (COMBI-v)

	การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม*		การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี*		การวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี*	
	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352
<b>จำนวนผู้ป่วย</b>						
เสียชีวิต (เหตุการณ์), จำนวน (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
<b>การรอดชีวิตโดยรวม (เดือน)</b>						
ค่ามัธยฐาน (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)
Adjusted hazard ratio (95% CI)		0.69 (0.53, 0.89)		0.68 (0.56, 0.83)		0.70 (0.58, 0.84)
P value		0.005		NA		NA
<b>การรอดชีวิตโดยรวม, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352</b>			<b>Vemurafenib N=352</b>		
ที่ 1 ปี	72 (67, 77)			65 (59, 70)		
ที่ 2 ปี	53 (47.1, 57.8)			39 (33.8, 44.5)		
ที่ 3 ปี	44 (38.8, 49.4)			31 (25.9, 36.2)		
ที่ 4 ปี	39 (33.4, 44.0)			26 (21.3, 31.0)		
ที่ 5 ปี	36 (30.5, 40.9)			23 (18.1, 27.4)		

NR = ยังอ่านค่าไม่ได้ (Not reached), NA = ไม่มีข้อมูล (Not applicable)

\*จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม: 17 เม.ย. 2014; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี: 15 ก.ค. 2016; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี: 8 ต.ค. 2018

รูปที่ 3: COMBI-v - กราฟการรอดชีวิตโดยรวมแบบ Kaplan-Meier (กลุ่ม ITT)



ตลอดระยะเวลา 5 ปี จุดยุติทางคลินิก ได้แก่ การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) ในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ vemurafenib เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) และระยะเวลาการตอบสนอง (DoR) ยังคงดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ dabrafenib ร่วมกับ trametinib เทียบกับกลุ่มที่ให้ vemurafenib เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15: ประสิทธิภาพประเมินโดยผู้วิจัยสำหรับการศึกษา MEK116513 (COMBI-v)

จุดยุติ	การวิเคราะห์เบื้องต้น*		การวิเคราะห์ที่ 3 ปี*		การวิเคราะห์ที่ 5 ปี*	
	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352
PFS ที่ประเมินโดยผู้วิจัย						
มีการกำเริบของโรคหรือเสียชีวิต, จำนวน (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (95% CI)	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)
Hazard Ratio (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	
P value	<0.001		NA		NA	
อัตราการตอบสนองโดยรวม, % (95% CI)	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)

จุดยุติ	การวิเคราะห์เบื้องต้น*		การวิเคราะห์ที่ 3 ปี*		การวิเคราะห์ที่ 5 ปี*	
	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=352	Vemurafenib N=352
ความแตกต่างของอัตรา การตอบสนอง (CR+PR), % (95% CI ของความ แตกต่าง) P value	13 (5.7, 20.2)  0.0005		NA		NA	
ระยะเวลาการตอบสนอง (เดือน)						
ค่ามัธยฐาน (95% CI)	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)

\*จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์เบื้องต้น: 17 เม.ย. 2014; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ที่ 3 ปี: 15 ก.ค. 2016; จุดตัดข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ที่ 5 ปี: 8 ต.ค. 2018

PFS = การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (Progression Free Survival); NR = ยังอ่านค่าไม่ได้ (Not reached); NA = ไม่มีข้อมูล (Not applicable)

### BRF117277 / DRB436B2204 (COMBI-MB) – ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง

มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ให้ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ในการศึกษา COMBI-MB ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 แบบไม่มีการสุ่มและไม่ปกปิดการรักษา ทำในหลายศูนย์วิจัย ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวนรวม 125 คน ที่เข้าร่วมการศึกษากลับแบ่งเป็น 4 cohorts

- Cohort A: ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAFV600E ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองแต่ไม่แสดงอาการ และไม่เคยได้รับการรักษาเฉพาะที่ที่สมองมาก่อน และมีคะแนน ECOG performance status ที่ 0 หรือ 1
- Cohort B: ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAFV600E ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองแต่ไม่แสดงอาการ และเคยได้รับการรักษาเฉพาะที่ที่สมองมาก่อน และมีคะแนน ECOG performance status ที่ 0 หรือ 1
- Cohort C: ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAFV600D/K/R ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองแต่ไม่แสดงอาการ ทั้งเคยและไม่เคยได้รับการรักษาเฉพาะที่ที่สมองมาก่อน และมีคะแนน ECOG performance status ที่ 0 หรือ 1

- Cohort D: ผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAFV600D/E/K/R ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองและมีอาการแสดง โดยอาจเคยหรือไม่เคยได้รับการรักษาเฉพาะที่ที่สมองมาก่อน และมีคะแนน ECOG performance status ที่ 0 หรือ 1 หรือ 2

จุดยุติหลักของการศึกษา คือการตอบสนองภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial response) ใน Cohort A ซึ่งหมายถึงร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองภายในกะโหลกศีรษะที่ได้รับการประเมินโดยใช้ modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 โดยผู้วิจัย จุดยุติรองคือช่วงเวลาของการตอบสนองภายในกะโหลกศีรษะ อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) และการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) และการรอดชีวิตโดยรวม (OS) ข้อมูลประสิทธิผลสรุปไว้ในตารางที่ 16

ตารางที่ 16: COMBI-MB – ข้อมูลประสิทธิผลประเมินโดยผู้วิจัย

	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา			
จุดยุติ/ การประเมิน	Cohort A N=76	Cohort B N=16	Cohort C N=16	Cohort D N=17
อัตราการตอบสนองภายในกะโหลกศีรษะ, % (95 % CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
ช่วงเวลาของการตอบสนองภายในกะโหลกศีรษะ, มัธยฐาน, เดือน (95% CI)				
	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR), % (95% CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS), มัธยฐาน, เดือน (95% CI)				
	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
การรอดชีวิตโดยรวม (OS), มัธยฐาน, เดือน (95% CI)				
มัธยฐาน, เดือน	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)
CI = Confidence Interval NR = ไม่มีรายงาน (Not Reported)				

## การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโรคมะเร็ง melanoma

การศึกษา BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)

มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาด้วย Mekinist ให้อารมณ์ร่วมกับ dabrafenib ในการศึกษาในระยะที่ 3 ทำในหลายศูนย์วิจัย แบบสุ่มให้ได้รับการรักษาโดยปกปิดการรักษาที่ได้รับทั้งสองฝ่าย การศึกษาควบคุมด้วยยาหลอก โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ระยะที่ 3 ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ที่ผ่านการผ่าตัดเรียบร้อยแล้ว

ผู้ป่วยทั้งหมดถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับ trametinib ร่วมกับ dabrafenib (Mekinist 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib 150 มก. วันละสองครั้ง) หรือได้รับยาหลอกสองชนิดเป็นเวลา 12 เดือน สำหรับการเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมต้องได้รับการผ่าตัดมะเร็ง melanoma เสร็จสมบูรณ์พร้อมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองแล้ว ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับการรักษามะเร็งรวมถึงรังสีรักษาภายใน 12 สัปดาห์ ก่อนการสุ่ม ผู้ป่วยที่มีประวัติมีก้อนเนื้อร้ายมาก่อน ถ้าปลอดโรคเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี จึงจะมีสิทธิได้รับคัดเลือก ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้อร้ายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน RAS จะไม่มีสิทธิได้รับคัดเลือก ผู้ป่วยจะถูกแบ่งกลุ่มตามสถานะการกลายพันธุ์ของยีน BRAF (V600E หรือ V600K) และระยะของโรคก่อนการผ่าตัด (ระยะที่ 3 โดยระดับของการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และขนาดของเนื้องอกและแผล) จุดยุติหลักของการศึกษานี้คือ การรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (RFS) หมายถึงช่วงระยะเวลาตั้งแต่ทำการสุ่มถึงการกลับมาเป็นโรคซ้ำหรือการตายจากสาเหตุใดๆ ที่ประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย โดยจะมีการตรวจประเมินภาพถ่ายรังสีของก้อนมะเร็งทุกๆ 3 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก และทุกๆ 6 เดือนหลังจากนั้น จนกว่าพบการกลับมาเป็นซ้ำของโรค ส่วนจุดยุติรอง ได้แก่ การรอดชีวิตโดยรวม (OS; จุดยุติรองที่สำคัญ) และการรอดชีวิตโดยปราศจากการแพร่กระจายไปอวัยวะห่างไกล (DMFS)

ผู้ป่วยทั้งหมด 870 รายถูกสุ่มให้ได้รับ trametinib ร่วมกับ dabrafenib (จำนวน 438 ราย) และยาหลอก (จำนวน 432 ราย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนผิวขาว (99%) และเป็นเพศชาย (55%) ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 51 ปี (18% มีอายุ  $\geq 65$  ปี) การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma ระยะที่ 3 ก่อนผ่าตัด; 18% ของผู้ป่วยมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ซึ่งวินิจฉัยโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ และไม่มีแผลของเนื้องอก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมียีนกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E (91%) ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์หลัก ค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตาม (ช่วงระยะเวลาตั้งแต่ทำการสุ่มถึงการติดตามครั้งสุดท้ายหรือเสียชีวิต) คือ 2.83 ปี ของกลุ่มที่ได้รับ trametinib ร่วมกับ dabrafenib และ 2.75 ปี ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผลของการวิเคราะห์หลักของการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (RFS) แสดงใน ตารางที่ 17 พบว่า RFS ระหว่างสองกลุ่มการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการใช้ trametinib ร่วมกับ dabrafenib สามารถลดความเสี่ยงได้ประมาณ 53% เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก (HR=0.47; 95% CI: 0.39, 0.58;  $p=1.53 \times 10^{-14}$ ) พบว่าผลลัพธ์สอดคล้องกันในกลุ่มย่อยที่ถูกแบ่งกลุ่ม

ตามปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ระยะของโรคและชนิดการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 ค่ามัธยฐานของ RFS คือ 16.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา trametinib ร่วมกับ dabrafenib ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์หลัก ยังอ่านค่ามัธยฐานของ RFS ไม่ได้

**ตารางที่ 17: COMBI-AD –ผลของการวิเคราะห์หลัก  
ของการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (RFS)**

พารามิเตอร์ของการรอดชีวิต โดยปราศจากการกลับมาเป็น ซ้ำของโรค (RFS)	Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib N=438	ยาหลอก N=432
จำนวนเหตุการณ์, จำนวน (%)	166 (38%)	248 (57%)
การกลับมาเป็นโรคซ้ำ	163 (37%)	247 (57%)
การกลับมาเป็นโรคซ้ำที่ อวัยวะห่างไกล	103 (24%)	133 (31%)
การเสียชีวิต	3 (<1%)	1 (<1%)
ค่ามัธยฐาน (เดือน)	NE	16.6
(95% CI)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
Hazard ratio <sup>[1]</sup>		0.47
(95% CI)		(0.39, 0.58)
P value <sup>[2]</sup>		1.53×10 <sup>-14</sup>
อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

[1] Hazard ratio ได้จากการแบ่งชั้นตามแบบจำลอง Pike

[2] P value ได้จากการทดสอบ two-sided stratified log-rank (ปัจจัยที่ใช้แบ่ง คือ ระยะของโรค – ระยะ 3A เทียบกับ 3B เทียบกับ 3C – และชนิดการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600 – V600E เทียบกับ V600K)

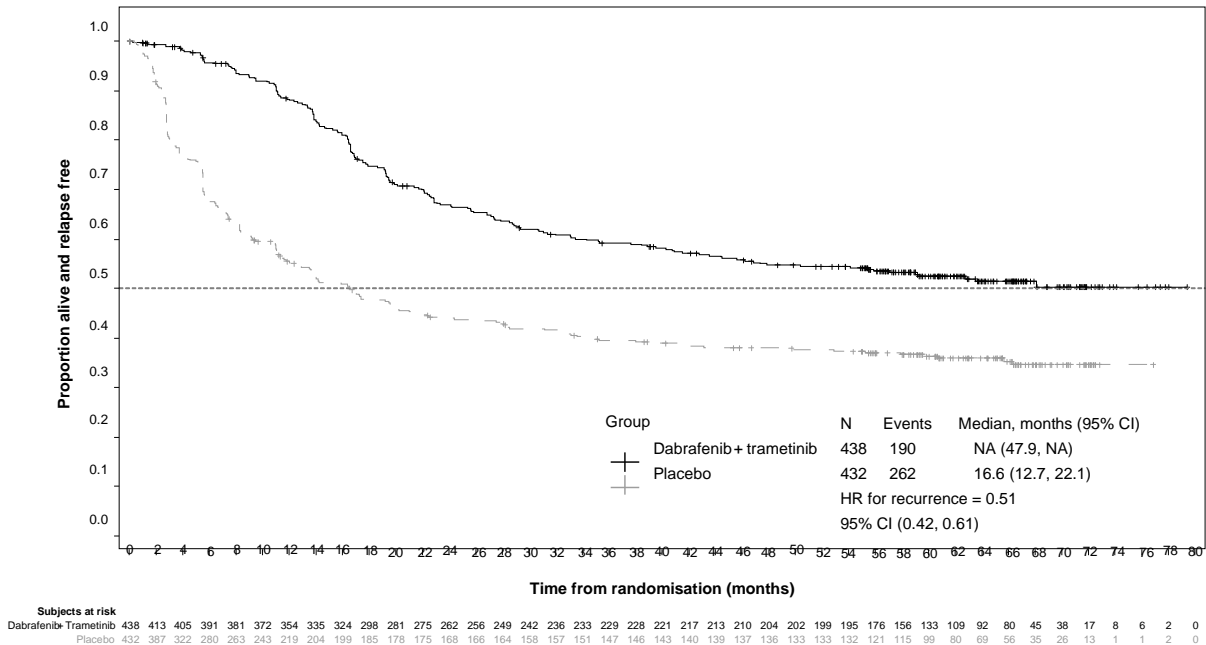
NE: ไม่สามารถประเมินได้

จากข้อมูลเพิ่มเติมในการติดตามต่อไปอีก 29 เดือน เปรียบเทียบกับการวิเคราะห์หลัก (ติดตามอย่างน้อย 59 เดือน) ประโยชน์ในด้านอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรคงดงอยู่ โดย hazard ratio มีค่าโดยการประมาณเท่ากับ 0.51 (95% CI: 0.42, 0.61) (รูปที่ 4) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย trametinib ร่วมกับ dabrafenib มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรคที่ 5 ปี



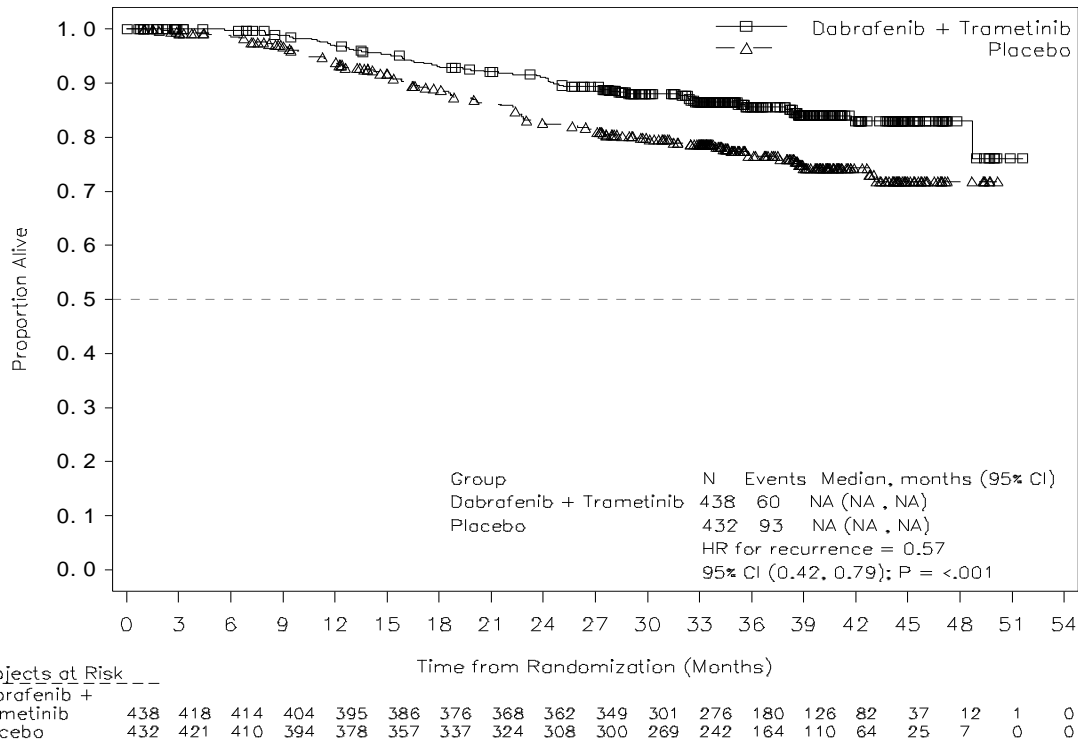
เท่ากับ 52% (95% CI: 48, 58) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรคที่ 5 ปี เท่ากับ 36% (95% CI: 32, 41)

รูปที่ 4: COMBI-AD – กราฟ Kaplan Meier ของการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (RFS) (กลุ่ม ITT)



จาก 153 เหตุการณ์ (60(14%)ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย trametinib ร่วมกับ dabrafenib และ 93(22%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) คิดเป็น 26% ของเป้าหมายทั้งหมดของเหตุการณ์ของการรอดชีวิตโดยรวม 597 เหตุการณ์ hazard ratio ของการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 0.57 (95% CI: 0.42, 0.79; p=0.0006) ที่การวิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีวิตโดยรวมครั้งแรกระหว่างการศึกษานี้ ผลลัพธ์เหล่านี้ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ก่อนหน้าสำหรับความมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.50; p=0.000019) อัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี นับจากการสุ่ม คือ 97% และ 91% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย trametinib ร่วมกับ dabrafenib และ 94% และ 83% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ กราฟ Kaplan-Meier ของการรอดชีวิตโดยรวมที่วิเคราะห์ระหว่างการศึกษานี้ แสดงในรูปที่ 5

รูปที่ 5: COMBI-AD – กราฟ Kaplan Meier ของการรอดชีวิตโดยรวม (OS) (กลุ่ม ITT)



## โรคมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด non-small cell (NSCLC)

### การศึกษา E2201 (BRF113928)

มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาด้วย dabrafenib ให้ร่วมกับ Mekinist ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 2 แบบที่ไม่มีกลุ่ม ไม่เปิดปิดการรักษา 3 cohort ทำในหลายศูนย์วิจัย โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะ IV ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนเป็น BRAF V600E

จุดยุติหลักของการศึกษานี้ คือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) ที่ประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัยตาม Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1 ที่ประเมินโดยผู้วิจัย) ส่วนจุดยุติรอง ได้แก่ ระยะเวลาการตอบสนอง (DoR), การรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS), การรอดชีวิตโดยรวม (OS), ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดยค่า ORR, DoR และ PFS จะถูกประเมินโดย Independent Review Committee (IRC) ด้วย เนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ที่มีความอ่อนไหว Cohort ที่ทำการศึกษา เรียงตามลำดับได้ดังนี้

- Cohort A: Monotherapy (dabrafenib ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง): ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 84 ราย มีผู้ป่วย 78 ราย เคยได้รับการรักษาโรคระยะแพร่กระจายด้วยยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมาก่อน (ดูผลการรักษาของ Cohort A ได้จากเอกสารกำกับยา dabrafenib)
- Cohort B (จำนวน 57 ราย): การรักษาร่วม (Mekinist ขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง): ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 59 ราย มีผู้ป่วย 57 ราย เคยได้รับการรักษาโรคระยะแพร่กระจายด้วยยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมาแล้ว 1-3 ชนิด และมีผู้ป่วย 2 รายไม่เคย

ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมาก่อน ในการวิเคราะห์จึงถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยใน Cohort C

- Cohort C (จำนวน 36 ราย): การรักษาร่วม (Mekinist ขนาด 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง: ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 34 ราย (มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายมาจาก Cohort B ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมาก่อน ในการวิเคราะห์จึงมีผู้ป่วยใน Cohort C รวมเป็นทั้งหมด 36 ราย) ผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib เป็นการรักษาแรกสำหรับโรคมะเร็งแพร่กระจาย

ในผู้ป่วยทั้งหมด 93 ราย ใน cohort B และ C ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (จำนวน 79 ราย คิดเป็น 85%) เป็นคนผิวขาว และมีอัตราส่วนผู้ป่วยหญิง (54%) ใกล้เคียงกับผู้ป่วยชาย (46%) ซึ่งมีความมัธยฐานของอายุอยู่ที่ 64 ปี ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนหน้านี้อย่างน้อย 1 ครั้ง และ 68 ปี ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาสำหรับโรคในระยะลุกลามมาก่อน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (จำนวน 87 ราย คิดเป็น 94%) ที่ได้รับการรักษาร่วมมี ECOG performance status อยู่ที่ 0 หรือ 1 มีผู้ป่วย 26 ราย (28%) ไม่เคยสูบบุหรี่มาก่อน มีจำนวน 91 ราย (97.8%) ที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นชนิด non-squamous ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน มีจำนวน 38 ราย (67%) เคยได้รับยาต้านมะเร็งสำหรับรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมาแล้ว 1 ชนิด

ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์หลัก ค่า ORR ที่ประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน มีค่า ORR อยู่ที่ 61.1% (95% CI, 43.5, 76.9) และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนหน้านี้ มีค่า ORR อยู่ที่ 66.7% (95% CI, 52.9%, 78.6%) ข้อมูลเหล่านี้มีนัยสำคัญทางสถิติในการปฏิเสธสมมติฐานหลักที่กล่าวว่าค่า ORR ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib สำหรับรักษาโรคมะเร็งปอด NSCLC มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30%

ค่า ORR ที่ถูกประเมินโดย IRC มีความสอดคล้องกับค่าที่ถูกประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย (ตารางที่ 18) การวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายในด้านประสิทธิผลยาทำที่ 5 ปี หลังจากอาสาสมัครคนสุดท้ายได้รับยาครั้งแรก ดังแสดงในตารางที่ 18

**ตารางที่ 18 ประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย NSCLC ที่มี BRAF V600E**

จุดยุติ	ผู้ประเมิน	การใช้ยาร่วมกัน เป็นการรักษาแรก N=36 <sup>1</sup>	การใช้ยาร่วมกันเป็นการ รักษาชนิดที่สองขึ้นไป N=57 <sup>1</sup>
การตอบสนองโดยรวมที่ได้รับ การยืนยันแล้ว - n(%) (95% CI)	โดยผู้วิจัย	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	39 (68.4%) (54.8, 80.1)
	โดย IRC	23 (63.9%)	36

จุดยุติ	ผู้ประเมิน	การใช้ยาร่วมกัน เป็นการรักษาแรก N=36 <sup>1</sup>	การใช้ยาร่วมกันเป็นการ รักษาชนิดที่สองขึ้นไป N=57 <sup>1</sup>
		(46.2, 79.2)	(63.2%) (49.3, 75.6)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการ ตอบสนอง, เดือน (95% CI)	โดยผู้วิจัย	10.2 (8.3, 15.2)	9.8 (6.9, 18.3)
	โดย IRC	15.2 (7.8, 23.5)	12.6 (5.8, 26.2)
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต โดยปราศจากการกำเริบของ โรค, เดือน (95% CI)	โดยผู้วิจัย	10.8 (7.0, 14.5)	10.2 (6.9, 16.7)
	โดย IRC	14.6 (7.0, 22.1)	8.6 (5.2, 16.8)
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต โดยรวม, เดือน (95% CI)	-	17.3 (12.3, 40.2)	18.2 (14.3, 28.6)

### โรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib สำหรับรักษาโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย ประเมินจากการศึกษา BRF117019, NCI-MATCH และ CTMT212X2101 และสนับสนุนด้วยผลจากการศึกษา COMBI-d, COMBI-v และ BRF113928

ในการศึกษาในผู้ใหญ่ ผู้ป่วยได้รับ Mekinist 2 มก. วันละ 1 ครั้ง และ dabrafenib 150 มก. วันละ 2 ครั้ง ตัววัดผลหลักด้านประสิทธิภาพ คือ ORR โดยใช้ RECIST v1.1, RANO [HGG] หรือ modified RANO [LGG] criteria และระยะเวลาการตอบสนอง (DoR)

### การศึกษา BRF117019 และ NCI-MATCH

การศึกษา BRF117019 เป็นแบบไม่มีการสุ่มและไม่ปกปิดการรักษา หลาย cohort ทำในหลายศูนย์วิจัย โดยศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีเนื้องอกที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ได้แก่ เนื้องอกกลิโอมา ชนิด high grade (HGG) (จำนวน 45 ราย), มะเร็งท่อน้ำดี (BTC) (จำนวน 43 ราย), เนื้องอกกลิโอมา ชนิด low grade (LGG) (จำนวน 13 ราย), มะเร็งชนิด adenocarcinoma ที่ลำไส้เล็ก (ASI) (จำนวน 3 ราย), gastrointestinal stromal tumor (GIST) (จำนวน 1 ราย) และมะเร็งไทรอยด์ชนิดอะนาพลาซติก

(anaplastic thyroid cancer) ผู้ป่วยเข้าร่วมตามการประเมินสถานะการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ในแต่ละศูนย์วิจัย โดยห้องปฏิบัติการกลางยืนยันว่ามีผู้ป่วย 93 ราย จาก 105 ราย มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF

Arm H (EAY131-H) ของการศึกษา NCI-MATCH ที่เป็นแบบไม่ปกปิดการรักษา มีกลุ่มการรักษาเดี่ยว ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E เข้าร่วม โดยไม่รวมผู้ป่วยโรคมะเร็ง melanoma, มะเร็งไทรอยด์ หรือ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ในการศึกษาผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E เพื่อเข้าร่วมการศึกษา ดำเนินการโดยห้องปฏิบัติการกลางหรือห้องปฏิบัติการของแต่ละศูนย์วิจัย การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ได้แก่ มะเร็งในระบบทางเดินอาหาร (จำนวน 14 ราย), มะเร็งปอด (จำนวน 7 ราย), มะเร็งทางนรีเวชหรือเยื่อช่องท้อง (gynecologic or peritoneal tumors) (จำนวน 6 ราย), มะเร็งในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) (จำนวน 4 ราย) และเนื้องอก ameloblastoma ที่ขากรรไกรล่าง (จำนวน 1 ราย)

ชนิดของมะเร็งในผู้ป่วย 131 รายที่เข้าร่วมการศึกษา BRF117019 และ NCI-MATCH แสดงในตารางที่ 19 ลักษณะเบื้องต้นของผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 51 ปี โดย 20% มีอายุ 65 ปีขึ้นไป เป็นเพศหญิง 56% เป็นคนขาว 85% เป็นคนเอเชีย 9% เป็นคนดำ 3% อื่น ๆ 3% และมีคะแนน ECOG ที่ 0 อยู่ที่ 37% คะแนน ECOG ที่ 1 อยู่ที่ 56% และคะแนน ECOG ที่ 2 อยู่ที่ 6% ในผู้ป่วย 131 ราย 90% ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งมาก่อน

ข้อมูลประสิทธิผลในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) สรุปไว้ในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ข้อมูลประสิทธิผลตาม Independent Review ในการศึกษา BRF117019 และ NCI-MATCH Arm H

ชนิดของมะเร็ง <sup>a</sup>	N	อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR)		ระยะเวลาการตอบสนอง (DoR)
		%	95% CI	ช่วงเวลา (เดือน)
มะเร็งท่อน้ำดี <sup>b</sup>	48	46	(31, 61)	1.8 <sup>d</sup> , 40 <sup>d</sup>
เนื้องอกกลีโอบลาสต์ ชนิด high grade <sup>c</sup>	48	33	(20, 48)	3.9, 44
Glioblastoma	32	25	(12, 43)	3.9, 27
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	6	67	(22, 96)	6, 43
Anaplastic astrocytoma	5	20	(0.5, 72)	15

Astroblastoma	2	100	(16, 100)	15, 23 <sup>d</sup>
Undifferentiated	1	PR	(2.5, 100)	6
Anaplastic ganglioglioma	1	0	NA	NA
Anaplastic oligodendroglioma	1	0	NA	NA
เนื้องอกกลิโอมา ชนิด low grade	14	50	(23, 77)	6, 29 <sup>d</sup>
Astrocytoma	4	50	(7, 93)	7, 23
Ganglioglioma	4	50	(7, 93)	6, 13
Pleomorphic xanthoastrocytoma	2	50	(1.3, 99)	6
Pilocytic astrocytoma	2	0	NA	NA
Choroid plexus papilloma	1	PR	(2.5, 100)	29 <sup>d</sup>
Gangliocytoma/Ganglioglioma	1	PR	(2.5, 100)	18 <sup>d</sup>
Low grade serous ovarian carcinoma	5	80	(28, 100)	12, 42 <sup>d</sup>
มะเร็งชนิด Adenocarcinoma ที่ลำไส้เล็ก	4	50	(7, 93)	7, 8
มะเร็งชนิด Adenocarcinoma ที่ตับอ่อน	3	0	NA	NA
Mixed ductal / adenoneuroendocrine carcinoma	2	0	NA	NA
Neuroendocrine carcinoma of colon	2	0	NA	NA
เนื้องอก ameloblastoma ที่ขากรรไกรล่าง	1	PR	(2.5, 100)	30

Combined small cell-squamous carcinoma of lung	1	PR	(2.5, 100)	5
Mucinous-papillary serous adenocarcinoma of peritoneum	1	PR	(2.5, 100)	8
มะเร็งชนิด Adenocarcinoma ที่ทวารหนัก	1	0	NA	NA
Gastrointestinal stromal tumor	1	0	NA	NA

PR: การตอบสนองบางส่วน (partial response)

<sup>a</sup> ไม่รวม NSCLC (จำนวน 6 ราย) และ ATC (จำนวน 36 ราย) (เป็นเนื้องอกชนิดที่ได้รับการรับรองแล้วสำหรับ Mekinist ที่ใช้ร่วมกับ dabrafenib)

<sup>b</sup> ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนองอยู่ที่ 9.8 เดือน (95% CI: 5.3, 20.4)

<sup>c</sup> ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนองอยู่ที่ 13.6 เดือน (95% CI: 5.5, 26.7)

<sup>d</sup> Denotes a right-censored DoR.

## การศึกษา CTMT212X2101 (X2101)

การศึกษา CTMT212X2101 (X2101) เป็นแบบไม่ปกปิดการรักษา หลาย cohort ในหลายศูนย์วิจัย ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่ต้องการรักษาหรือกลับมาเป็นซ้ำ ใน Part C เป็นการศึกษาการเพิ่มระดับยา Mekinist ที่ใช้ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยเด็กที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ใน Part D เป็น cohort ส่วนขยายของการศึกษาที่ใช้ Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยที่เป็น LGG ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E การวัดผลด้านประสิทธิภาพที่สำคัญคือ ORR ซึ่งประเมินโดยคณะกรรมการพิจารณาที่เป็นอิสระ (independent review committee) โดยใช้ RANO criteria

ประสิทธิภาพของ Mekinist ที่ใช้ร่วมกับ dabrafenib ถูกประเมินในผู้ป่วยเด็ก 48 ราย ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่เป็น LGG 34 ราย และเป็น HGG 2 ราย

สำหรับผู้ป่วย LGG และ HGG ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ใน Part C และ D มีค่ามัธยฐานของอายุเป็น 10 ปี (ช่วงอายุ 1-17 ปี) เป็นเพศชาย 50% เป็นคนขาว 75% เป็นคนเอเชีย 8% เป็นคนดำ 3% และมีคะแนน Karnofsky/Lansky performance ที่ 100 อยู่ที่ 58% ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษามะเร็งมาก่อน ได้แก่ การผ่าตัด (83%), การฉายรังสีรักษาจากภายนอก (external beam radiotherapy) (2.8%) และการรักษาด้วยยารักษามะเร็ง (92%) ค่า ORR เท่ากับ 25% (95% CI: 12%, 42%) สำหรับผู้ป่วย 9 รายที่ตอบสนอง มีค่า DoR  $\geq 6$  เดือน คิดเป็น 78% ของผู้ป่วย ค่า DoR ของผู้ป่วย  $\geq 12$  เดือน คิดเป็น 56% ของผู้ป่วย และค่า DoR  $\geq 24$  เดือน คิดเป็น 44% ของผู้ป่วย

## เนื้องอกกลีโอมานิต Low-grade (LGG)

### การศึกษา DRB436G2201

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิกของการรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ถึง <18 ปี ที่เป็นโรคเนื้องอกกลีโอมานิตที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ประเมินจากการศึกษา CDRB436G2201 ที่เป็นการศึกษาระยะที่ 2 แบบไม่ปกปิดการรักษา ทำในหลายศูนย์วิจัย ผู้ป่วยโรคเนื้องอกกลีโอมานิต low-grade (WHO grades 1 และ 2) ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาครั้งแรก ถูกสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ให้ได้รับ trametinib ร่วมกับ dabrafenib (D+T) หรือ carboplatin ร่วมกับ vincristine (C+V) ส่วนผู้ป่วยโรคเนื้องอกกลีโอมานิต high-grade ที่มีการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (WHO grades 3 และ 4) จะได้รับการรักษาด้วย trametinib ร่วมกับ dabrafenib เหมือนกันทุกคน

การกลายพันธุ์ของยีน BRAF ถูกตรวจยืนยันโดยการทดสอบในห้องปฏิบัติการของแต่ละศูนย์วิจัย หรือตรวจโดยห้องปฏิบัติการกลางด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (PCR) เมื่อการตรวจโดยห้องปฏิบัติการของแต่ละศูนย์วิจัยไม่สามารถทำได้ นอกจากนี้ห้องปฏิบัติการกลางจะทำการตรวจย้อนหลังตัวอย่างเนื้องอกที่มีอยู่เพื่อยืนยันการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E

ขนาดของยา dabrafenib และ Mekinist ที่ได้รับจะขึ้นอยู่กับอายุและน้ำหนักตัว โดยผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีจะได้รับ dabrafenib ขนาด 2.625 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง และผู้ที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไปจะได้รับ dabrafenib ขนาด 2.25 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง; ผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปีจะได้รับ Mekinist ขนาด 0.032 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง และผู้ที่มีอายุ 6 ปีขึ้นไปจะได้รับ Mekinist ขนาด 0.025 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง โดยขนาดยาสูงสุดของ dabrafenib อยู่ที่ 150 มก. วันละ 2 ครั้ง และขนาดยาสูงสุดของ Mekinist อยู่ที่ 2 มก. วันละ 1 ครั้ง ส่วนขนาดยาของ Carboplatin และ Vincristine จะขึ้นอยู่กับอายุและพื้นที่ผิวกาย โดยจะมีขนาด 175 มก./ม<sup>2</sup> และ 1.5 มก./ม<sup>2</sup> ตามลำดับ โดยให้การรักษาในระยะ induction 10 สัปดาห์เป็นจำนวน 1 รอบ ตามด้วยการรักษาในระยะ maintenance) รอบละ 6 สัปดาห์ เป็นจำนวน 8 รอบ

จุดยุติปฐมภูมิของทั้งสอง cohort คือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR, ผลรวมของการตอบสนองสมบูรณ์ (CR) และการตอบสนองบางส่วน (PR)) ที่ประเมินโดยคณะกรรมการพิจารณาที่เป็นอิสระ (Independent Review) โดยใช้ RANO criteria (2017) สำหรับ LGG cohort และใช้ RANO criteria (2010) สำหรับ HGG cohort โดยจะทำการวิเคราะห์เมื่อผู้ป่วยทั้งหมดของทั้งสอง cohort ได้รับการรักษาอย่างน้อยครบ 32 สัปดาห์

### โรคเนื้องอกกลีโอมานิตที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ชนิด low-grade (WHO grades 1 และ 2)

ในการศึกษา cohort ของโรคเนื้องอกกลีโอมานิต low-grade (LGG) ของการศึกษา G2201 ผู้ป่วยจำนวน 110 คนถูกสุ่มให้ได้รับ D+T (n=73) หรือ C+V (n=37) ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 9.5 ปี

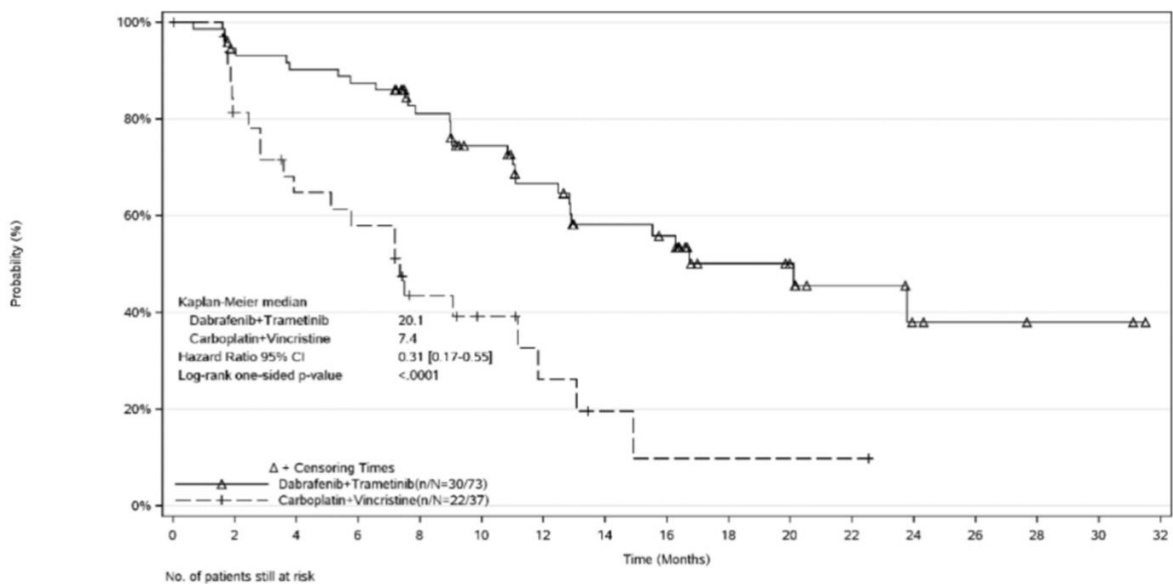


โดยมีผู้ป่วย 34 คน (30.9%) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 เดือนถึง <6 ปี, ผู้ป่วย 36 คน (32.7%) ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีถึง <12 ปี และผู้ป่วย 40 คน (36.4%) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีถึง <18 ปี; เป็นเพศหญิง 60% ค่า ORR ในกลุ่มผู้ที่ได้รับ D+T (46.6%) แสดงให้เห็นถึงความเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ C+V (10.8%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยอัตราส่วน odds ratio เท่ากับ 7.19 และ 1-sided p-value <0.001 (ตารางที่ 20) การทดสอบต่อออกมาอย่างเป็นลำดับชั้นยังแสดงให้เห็นถึงการรอดชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (PFS) ที่เพิ่มขึ้นเหนือกว่าการใช้เคมีบำบัด โดยมีค่าประมาณของการลดความเสี่ยงในการเกิดการลุกลามของโรค/การเสียชีวิตเท่ากับ 69% (HR 0.31; 1-sided log-rank p-value <0.001) (รูปที่ 6)

**ตารางที่ 20 การตอบสนอง และการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (PFS) ในการศึกษา G2201 (LGG cohort)**

	Dabrafenib + Trametinib N=73	Carboplatin + Vincristine N=37
<b>การตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุด</b>		
การตอบสนองสมบูรณ์ (CR), n (%)	2 (2.7)	1 (2.7)
การตอบสนองบางส่วน (PR), n (%)	32 (43.8)	3 (8.1)
การคงตัวของโรค (SD), n (%)	30 (41.1)	15 (40.5)
การลุกลามของโรค (PD), n (%)	8 (11.0)	12 (32.4)
ไม่ทราบข้อมูล, n (%)	1 (1.4)	6 (16.2)
<b>อัตราการตอบสนองโดยรวม</b>		
ORR (CR+PR), 95% CI, p-value	46.6% (34.8 - 58.6%), p<0.001	10.8% (3.0 - 25.4%)
Odds ratio	7.19 (2.3 - 22.4)	
<b>อัตราการเกิดประโยชน์ทางคลินิก</b>		
CBR (CR+PR+SD), (95% CI)	86.3% (76.2 – 93.2%)	45.9% (29.5 – 63.1%)
Odds ratio	7.41 (2.9 – 18.8)	
<b>การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค</b>		
ค่ามัธยฐาน (เดือน)	20.1 (12.8, NE)	7.4 (3.6, 11.8)
Hazard ratio (95% CI), p-value	0.31 (0.17-0.55), p<0.001	

รูปที่ 6 กราฟ Kaplan-Meier ของการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (PFS) ของการศึกษา G2201 (LGG cohort)



Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Dabrafenib+Trametinib	73	67	64	62	49	40	33	25	23	13	11	7	4	3	2	2	0
Carboplatin+Vincristine	37	25	19	17	10	7	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0

## โรคเนื้องอกกลีโอม่าที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF V600E ชนิด high-grade (WHO grades 3 และ 4)

ในการศึกษาของโรคเนื้องอกกลีโอม่าชนิด high-grade (HGG) แบบ cohort ที่มีกลุ่มการศึกษาเดียวของการศึกษา G2201 ผู้ป่วยจำนวน 41 คนที่มีการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะได้รับการรักษาด้วย dabrafenib ร่วมกับ Mekinist เหมือนกันทุกคน โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาเป็น 72.7 สัปดาห์ และค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 13 ปี โดยมีผู้ป่วย 5 คน (12.2%) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 เดือนถึง <6 ปี, ผู้ป่วย 10 คน (24.4%) ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีถึง <12 ปี และผู้ป่วย 26 คน (63.4%) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีถึง <18 ปี; เป็นเพศหญิง 56%

อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) ของ cohort นี้คือ 56.1% (23/41) ร้อยละของการประมาณการปราศจากการลุกลามแบบ Kaplan-Meier ที่ 6 เดือน คือ 66.8% (95% CI: 49.6 - 79.2%), ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (PFS) คือ 9 เดือน (95% CI: 5.3 ถึง 24.0), และค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวม (OS) คือ 32.8 เดือน (95% CI: 19.2, NE) โดยมีอาสาสมัคร 27 คนถูกนำข้อมูลมาใช้คำนวณ OS โดยยังมีชีวิตอยู่ ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์หลัก

### การศึกษาอื่น

#### การวิเคราะห์การดูแลรักษาเมื่อมีอาการไข้

ไข้เป็นอาการที่พบได้เมื่อรักษาด้วย Mekinist ร่วมกับ dabrafenib จากการศึกษาการใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกันในการรักษาโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (COMBI-d and COMBI-v; total N=559) และในการรักษา adjuvant melanoma (COMBI-AD, N=435) เมื่อผู้ป่วยมีไข้เคยแนะนำให้งดการรักษาชั่วคราวเฉพาะ dabrafenib เพียงตัวเดียวเท่านั้น ต่อมาการศึกษา 2 การศึกษา ได้แก่ การรักษาโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (COMBI-i control arm, N=264) และการรักษา adjuvant melanoma (COMBI-Aplus, N=552) ได้แนะนำให้งดการรักษาชั่วคราวของยาทั้งคู่ เมื่อผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกาย  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) (ใน COMBI-Aplus) หรือมีอาการแสดงของการเริ่มมีไข้ (ใน COMBI-i; COMBI-Aplus ในผู้ป่วยที่เป็นไข้ซ้ำ) พบว่าผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับอาการไข้ดีขึ้นโดยไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษา

- การรักษาโรคมะเร็ง melanoma ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีการแพร่กระจาย (COMBI-d/v เทียบกับ COMBI-i):
  - ไข้ความรุนแรงระดับ 3/4 ลดลงจาก 6.6% เป็น 3.4%
  - การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากไข้ลดลงจาก 12.3% เป็น 6.1%
  - ไข้ร่วมกับภาวะแทรกซ้อน (ภาวะขาดน้ำ, ความดันต่ำ, ภาวะไตบกพร่อง, เป็นลม, หนาวสั่นอย่างรุนแรง) ลดลงจาก 6.4 % เป็น 1.9%
  - อัตราการหยุดการรักษาโดยมีสาเหตุจากไข้ใกล้เคียงกัน ระหว่าง 1.1% และ 1.9%

- การรักษา adjuvant melanoma (COMBI-AD เทียบกับ COMBI-Aplus):
  - ใช้ความรุนแรงระดับ 3/4 ลดลงจาก 5.7% เป็น 4.3%
  - การเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากใช้ลดลงจาก 11.0% เป็น 5.1%
  - ใช้ร่วมกับภาวะแทรกซ้อน (ภาวะขาดน้ำ, ความดันต่ำ, ภาวะไตบกพร่อง, เป็นลม, หนาวสั่นอย่างรุนแรง) ลดลงจาก 6.0 % เป็น 2.2%
  - อัตราการหยุดการรักษาโดยมีสาเหตุจากใช้ลดลงจาก 6.2% เป็น 2.5%

## ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

### เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัยและความเป็นพิษในการให้ยาซ้ำ

ในหนู (mice) เมื่อให้ยา trametinib  $\geq 0.25$  มก./กก./วัน (ประมาณ 3 เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ทางคลินิกตามค่า AUC) เป็นเวลานานถึง 3 สัปดาห์ ภายหลังจาก 3 สัปดาห์พบการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนักหัวใจ และการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาในเนื้อเยื่อหัวใจ (histopathology) ในหนูโตเต็มวัย (rat) พบการเกิด mineralization และการตายของกล้ามเนื้อหัวใจที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของฟอสฟอรัสในซีรัมที่ขนาดยา  $\geq 1$  มก./กก./วัน (ประมาณ 12 เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ทางคลินิกตามค่า AUC) ในหนูรุ่น (rat) เมื่อให้ยา 0.35 มก./กก./วัน (ประมาณ 2 เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ผู้ใหญ่ทางคลินิกตามค่า AUC) พบน้ำหนักหัวใจเพิ่มขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาในเนื้อเยื่อหัวใจ

ในการศึกษา *in vitro* ในหนู (mouse) พบว่า trametinib เป็น phototoxic โดยใช้วิธี fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay ที่ความเข้มข้นสูงกว่าปริมาณยาในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ ( $IC_{50}$  ที่ 2.92 ไมโครกรัม/มล.,  $\geq 130$  เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ทางคลินิกตามค่า  $C_{max}$ ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีความเสี่ยงต่ำในการเกิด phototoxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับ trametinib

ในการศึกษาการให้ยาซ้ำในหนู (rat) พบการตายของเซลล์ตับและการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase หลังจาก 8 สัปดาห์ ที่ขนาดยา  $\geq 0.062$  มก./กก./วัน (ประมาณ 0.8 เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ทางคลินิกตามค่า AUC)

### การก่อมะเร็ง/ การก่อการกลายพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาการก่อมะเร็งของ trametinib พบว่า trametinib ไม่มีความเป็นพิษต่อยีนในการศึกษาเพื่อประเมินการกลายพันธุ์ย้อนกลับในแบคทีเรีย ความผิดปกติของโครโมโซมในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และ micronuclei ในไขกระดูกของหนู (rat)

## ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

### การพัฒนาของออมบรีโอ – ตัวอ่อนในครรภ์ และการเจริญพันธุ์

ในมนุษย์ trametinib อาจทำให้การเจริญพันธุ์ของผู้หญิงเสื่อมลง ในการศึกษาการให้ trametinib ซ้ำในขนาดยา  $\geq 0.016$  มก./กก./วัน (ประมาณ 0.3 เท่า ของปริมาณยาในร่างกายของมนุษย์ทางคลินิกตามค่า AUC) ในหนู (rat) โตเต็มวัยและหนูรุ่น พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของการเจริญของ follicular ประกอบด้วยมีการเพิ่มขึ้นของ cystic follicles และมีการลดลงของ cystic corpora lutea

นอกจากนี้หนูรุ่นที่ได้รับ trametinib พบว่ามีน้ำหนักของรังไข่ลดลง มีการเจริญเติบโตทางเพศเมียช้าลงเล็กน้อย (การเปิดของช่องคลอดและการเพิ่มอุบัติการณ์ของการขยายรูเปิดภายในต่อมน้ำนม (terminal end buds)) และมีการหนาตัวของผิวเยื่อมดลูกเล็กน้อย ซึ่งผลทั้งหมดนี้สามารถกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยาตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตามในการศึกษาความเป็นพิษในหนู (rat) และสุนัขจนถึง 13 สัปดาห์ไม่พบผลของยาต่อเนื้อเยื่อของระบบสืบพันธุ์ของสัตว์เพศผู้

### การศึกษาในสัตว์ที่มีอายุน้อย

ในการศึกษาความเป็นพิษในหนู rat อายุน้อย ความเป็นพิษหลักที่พบในหนู rat อายุน้อยคือผลต่อการเจริญเติบโต (น้ำหนักตัวและความยาวของกระดูกยาว) พบผลไม่พึงประสงค์ที่มองด้วยตาเปล่าไม่เห็น รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของกระดูก แร่ธาตุ และ/หรือ การเสื่อมสภาพในอวัยวะต่างๆ ส่วนใหญ่พบที่กระดูกอาหารในทุกขนาดยา ผลไม่พึงประสงค์ที่ขนาดยาที่สูงขึ้นพบที่ไต เส้นเลือด aortic arch และ/หรือ ไพรองจุมุก/ไซนัส หัวใจ ตับ และในผิวหนัง และหัวใจมีน้ำหนักมากขึ้น และความล่าช้าในการเจริญทางกายภาพที่สำคัญในเพศหญิง (การเปิดของช่องคลอด)

สิ่งที่พบส่วนใหญ่จะกลับไปปกติได้ ยกเว้นกระดูก ฟอสฟอรัสในซีรัม และแร่ธาตุในเนื้อเยื่ออ่อน ที่ยังคงแยกลงในช่วงระยะเวลาหลังหยุดยา นอกจากนี้ทั้ง basophilia ที่ tubule ของไตและหัวใจที่มีน้ำหนักมากขึ้น ยังคงอยู่เมื่อสิ้นสุด recovery period

นอกจากแร่ธาตุในกระดูก การเสื่อมของกระดูก และหัวใจมีน้ำหนักมากขึ้น ผลของยา trametinib ที่พบในสัตว์ที่โตเต็มที่แล้วเป็นเช่นเดียวกัน ที่ปริมาณยาที่ต่ำที่สุดที่ประเมิน ปริมาณยาในร่างกายมีค่าประมาณ 0.3 เท่าของปริมาณยาที่มนุษย์ได้รับที่ขนาดยาทางคลินิก 2 มก. / วัน ขึ้นอยู่กับ AUC

### Non-fixed dose combination therapy

#### Trametinib ที่ใช้ร่วมกับ dabrafenib

ในสุนัขที่ได้รับ trametinib ร่วมกับ dabrafenib เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษที่คล้ายกับการให้ trametinib เพียงอย่างเดียว โปรดดู ข้อมูลเพิ่มเติมของ dabrafenib ได้ในเอกสารกำกับยาฉบับเต็มของ dabrafenib

## การไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล (not applicable)

## การเก็บรักษา

ดูข้างกล่องบรรจุ

เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เก็บในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อป้องกันจากความชื้นและแสง ปิดฝาขวดให้สนิท ห้ามเอาสารกันชื้นออกจากขวดหรือรับประทาน

ไม่ควรใช้ยาหลังจากวันหมดอายุ โดยดูได้จาก “EXP” ที่บรรจุภัณฑ์

ต้องเก็บยาให้พ้นมือและสายตาเด็ก

## คำแนะนำให้การใช้

ไม่มีคำแนะนำพิเศษในการใช้ผลิตภัณฑ์นี้

## คำเตือน

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

## ผู้ผลิต:

ดูที่บรรจุภัณฑ์

## เอกสารกำกับยา

ข้อมูลตีพิมพ์ : พฤษภาคม 2567

R = Registered Trademark

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

นำเข้าโดย : บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด เลขที่ 689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอ็ดเอ็มควอเทียร์  
ชั้น 25 ถนนสุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02-080-0999