

輔癌癒15毫克膜衣錠

Mektovi 15 mg Film-coated Tablets

衛部藥輸字 第 028350 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-12-21

此藥品需有額外監測。如此將能快速發現新的安全性資訊。醫療專業人員必須通報任何疑似的不良反應。關於如何通報不良反應，請見第8.1節。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有15毫克binimetinib。

1.2 賦形劑

藥錠核心

Lactose monohydrate (每顆膜衣錠含有133.5毫克lactose monohydrate)

Cellulose microcrystalline (E460i) 、Silica colloidal anhydrous (E551) 、Croscarmellose sodium (E468) 、Magnesium stearate (E470b)

膜衣

Polyvinyl alcohol (E1203) 、Macrogol 3350 (E1521) 、Titanium dioxide (E171) 、Talc (E533b) 、Iron oxide yellow (E172) 、Iron oxide black (E172)

1.3 劑型

膜衣錠 (錠劑)。

1.4 藥品外觀

黃色至深黃色、無刻痕、雙凸、卵形膜衣錠，長度約為12公釐，寬度5公釐，藥錠一面印有「A」圖示而另一面印有「15」字樣。

2 適應症

與encorafenib併用，治療帶有BRAF V600突變且無法切除或有轉移現象的黑色素瘤成人病人 (請見第5.1節和10.1節)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

應由有使用抗癌藥物經驗的合格醫師開始施行binimetinib與encorafenib的併用治療並負責監督

3.1.1 用量

Binimetinib的建議劑量是45毫克 (3顆15毫克藥錠) 每日兩次，相當於每日90毫克的總劑量，間隔約12小時服用。

3.1.2 劑量調整

處置不良反應時，可能需要調降劑量、暫時停藥或終止治療 (請見下方表1和表2) 。

針對接受45毫克binimetinib每日兩次的病人，建議採用的binimetinib調降後劑量是30毫克每日兩次。不建議調降劑量至低於30毫克每日兩次。如果病人無法耐受30毫克每日兩次，應終止治療。

如果透過劑量調降使得不良反應獲得有效控制，可考慮將劑量重新調升至45毫克每日兩次。如果劑量調降是由左心室功能不全 (LVD) 或任何第4級毒性所致，則不建議將劑量重新調升至45毫克每日兩次。

發生不良反應時的劑量調整建議，請見於下文及表1和表2。

如果在binimetinib併用encorafenib時出現治療相關毒性，則兩種治療應同時調降劑量、暫時停藥或終止治療。只須調降encorafenib劑量的例外情況 (主要與encorafenib有關的不良反應) 包括：手足症候群 (PPES)、葡萄膜炎 (包括虹膜炎和虹膜睫狀體炎)，以及QTc間期延長。

如果出現其中一項毒性，請見encorafenib仿單第3.1節中關於encorafenib的劑量調整指示。

如果暫時停用binimetinib，encorafenib應在binimetinib暫停期間調降至300毫克每日一次 (請見表1和表2)，因為encorafenib在450毫克的劑量下被單獨被使用的耐受性並非良好。如果永久停用binimetinib，則可根據個體臨床效益調降encorafenib劑量至300毫克繼續使用。

如果暫時停用encorafenib (請見encorafenib仿單第3.1節)，也應暫時停用binimetinib。如果永久停用encorafenib，也應停用binimetinib。

關於encorafenib的用量和建議的劑量調整方式，如需相關資訊，請見encorafenib仿單第3.1節。

表1：發生部分不良反應時，binimetinib (與encorafenib併用時) 之建議劑量調整方式

不良反應嚴重度 ^a	Binimetinib
皮膚反應	

<ul style="list-style-type: none"> 第2級 	<p>應維持使用binimetinib。</p> <p>如果治療2週內皮疹惡化或未改善，binimetinib應暫停直到改善至第0或1級為止，接著以相同劑量重新使用（若為首次發生）或以較低劑量重新啟用（若為復發為第2級）。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 第3級 	<p>Binimetinib應暫停直到改善至第0或1級為止，接著以相同劑量重新啟用（若為首次發生）或以較低劑量重新啟用（若復發為第3級）。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 第4級 	<p>應永久停用binimetinib。</p>
<p>眼睛事件</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 有症狀的視網膜色素上皮剝離（RPED）（第2或3級） 	<p>應暫時停用binimetinib最多2週，接著應重新進行眼科監測，包括視銳度評估。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級，應以相同劑量重新使用binimetinib。 如果改善至第2級，應以較低劑量重新使用binimetinib。 如果未改善至第2級，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 有症狀的RPED（第4級）且伴隨視銳度下降（第4級） 	<p>應永久停用binimetinib。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 視網膜靜脈阻塞（RVO） 	<p>應永久停用binimetinib。</p>
<p>心臟事件</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 第2級左心室射出分率（LVEF）下降，或LVEF相較於低於正常值下限（LLN）的基期之絕對下降量大於10%且無症狀 	<p>應每2週評估一次LVEF。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果無症狀： <ul style="list-style-type: none"> 應暫停binimetinib最多4週。如果在4週內符合下列所有條件，應以較低劑量重新使用binimetinib： <ul style="list-style-type: none"> LVEF等於或高於LLN 相較於基期的絕對下降量等於或低於10%。 如果LVEF未在4週內恢復，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 第3或4級LVEF下降，或有症狀的左心室功能不全（LVD） 	<p>應永久停用binimetinib。</p> <p>應每2週評估一次LVEF直到恢復為止。</p>

橫紋肌溶解/肌酸磷酸激酶 (CK) 上升	
<ul style="list-style-type: none"> 第3級 (CK > 5-10倍正常值上限 [ULN]) 無症狀 	應維持使用binimetinib，且應確保病人獲得充足水分。
<ul style="list-style-type: none"> 第4級 (CK > 10倍 ULN) 無症狀 	應暫停binimetinib直到改善至第0或1級。 應確保病人獲得充足水分。
<ul style="list-style-type: none"> 第3或4級 (CK > 5倍ULN) 合併肌肉症狀或腎功能不全 	<p>應暫停binimetinib直到改善至第0或1級。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果在4週內緩解，應以較低劑量重新使用binimetinib，或者 應永久停用binimetinib。
靜脈血栓栓塞 (VTE)	
<ul style="list-style-type: none"> 無併發症的深層靜脈血栓 (DVT) 或肺栓塞 (PE) ≤ 第3級 	<p>應暫停binimetinib。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級，應以較低劑量重新使用binimetinib，或者 如果未改善，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 第4級PE 	應永久停用binimetinib。
肝功能檢測值異常	
<ul style="list-style-type: none"> 第2級 (天門冬胺酸轉胺酶 [AST] 或丙胺酸轉胺酶 [ALT] >3倍且 ≤5倍正常值上限 [ULN]) 	<p>應維持使用binimetinib。</p> <p>如果2週內無改善，應暫停用binimetinib直到改善至第0或1級或基期水準為止，接著以相同劑量重新使用。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 首次發生第3級 (AST或ALT >5倍ULN且血中膽紅素>2倍ULN) 	<p>應暫時停用binimetinib最多4週。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級或基期水準，應以較低劑量重新使用binimetinib，或者 如果未改善，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 首次發生第4級 (AST或ALT >20倍ULN) 	<p>應暫時停用binimetinib最多4週。</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級或基期水準，則應以較低劑量階層重新使用binimetinib，或者 如果未改善，應永久停用binimetinib。 <p>或者，應永久停用binimetinib。</p>

<ul style="list-style-type: none"> 復發性第3級 (AST或ALT >5倍ULN且血中膽紅素 >2倍ULN) 	應考慮永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 復發性第4級 (AST或ALT >20倍ULN) 	應永久停用binimetinib。
間質性肺病 (ILD) /肺炎	
<ul style="list-style-type: none"> 第2級 	應暫停binimetinib最多4週。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級，則應以較低劑量重新使用binimetinib，或者 如果4週內未緩解，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 第3或4級 	應永久停用binimetinib。

^a 美國國家癌症研究院不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 第4.03版

表2：發生其他不良反應時，binimetinib (與encorafenib併用時) 之建議劑量調整方式

不良反應嚴重度	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> 復發性或無法耐受的 第2級不良反應 第一次即發生第3 級不良反應 	應暫時停用binimetinib最多4週。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級或基期水準，應以較低劑量重新使用binimetinib，或者 如果未改善，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 第一次發生第4級 不良反應 	應暫時停用binimetinib最多4週。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至第0或1級或基期水準，則應以較低劑量階層重新使用binimetinib，或者 如果未改善，應永久停用binimetinib。 或者，應永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 復發性第3級不良 反應 	應考慮永久停用binimetinib。
<ul style="list-style-type: none"> 復發性第4級不良 反應 	應永久停用binimetinib。

治療持續時間

治療應持續進行，直到病人不再獲益或發生無法接受的毒性為止。

3.1.3 用法

Mektovi為口服使用。藥錠應配水整顆吞服，可搭配食物或不搭配食物服用。

漏服劑量

如果漏服一劑binimetinib，而且距離下次預定服藥時間不到6小時，則不應補服該劑量。

嘔吐

如果在施用binimetinib後嘔吐，病人不應重複服藥，而應在下一一次預定服藥的時間再服藥。

3.2 調製方式

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 老年病人

針對年滿65歲的病人，不需調整劑量（請見第11節）。

3.3.2 肝功能不全

在輕度肝功能不全病人（Child-Pugh A級）中，不需調整劑量（請見第11節）。

由於encorafenib不建議用於中度（Child-Pugh B級）或重度（Child-Pugh C級）肝功能不全病人，因此binimetinib也不建議用於這類病人（請見encorafenib仿單第3.3節）。

3.3.3 腎功能不全

在腎功能不全病人中，不建議調整劑量（請見第11節）。

3.3.4 兒童族群

Binimetinib用於兒童和青少年中的安全性和療效尚未確立。目前並無任何相關臨床資料。

4 禁忌

對主成分或對第1.2節所列之任一項賦形劑過敏。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Binimetinib應與encorafenib併用。針對encorafenib治療的相關警語及注意事項，如需額外資訊，請見encorafenib仿單第5.1節。

5.1.1 BRAF突變檢測

在以binimetinib併用encorafenib之前，病人必須經過已確效的檢測證實帶有BRAF V600突變。Binimetinib併用encorafenib的療效和安全性，只曾在腫瘤表現出BRAF V600E和V600K突變的病人中確立。Binimetinib併用encorafenib不可用於野生型BRAF惡性黑色素瘤病人。

5.1.2 在先前使用BRAF抑制劑期間發生疾病惡化的病人中，以binimetinib併用encorafenib

在先前為了治療帶有BRAF V600突變之無法切除或轉移性黑色素瘤而接受BRAF抑制劑期間發生疾病惡化的病人中，以binimetinib併用encorafenib的資料相當有限。這些資料顯示，此併用療法的療效在這類病人中會比較低。

5.1.3 在腦部轉移病人中，以binimetinib併用encorafenib

在BRAF V600突變型黑色素瘤已經轉移到腦部的病人中，使用binimetinib和encorafenib合併療法的療效資料非常有限（請見第10.2節）。

5.1.4 左心室功能不全 (LVD)

施用binimetinib時可發生LVD（定義為有症狀或無症狀的射出分率下降）。建議在使用binimetinib之前、使用一個月後，接著在治療期間約每3個月一次或於臨床上必要時採用更高頻率，透過心臟超音波或多閘門心室功能攝影（MUGA）掃描評估左心室射出分率（LVEF）。LVEF下降，可以透過暫停治療、調降劑量或終止治療的方式處置（請見第3.1節）。

Binimetinib併用encorafenib的安全性，尚未在基期LVEF低於50%或低於機構正常值下限（LLN）的病人中確立。因此在這類病人中binimetinib應謹慎使用，而且若發生任何有症狀的左心室功能不全、第3-4級LVEF或LVEF自基期以來的絕對下降量 $\geq 10\%$ ，則應停用binimetinib，且應每2週評估LVEF一次直到恢復為止。

5.1.5 出血

使用binimetinib時可發生出血，包括重大出血事件（請見第8.1節）。出血風險可能在同時使用抗凝血和抗血小板療法時上升。若發生 ≥ 3 級的出血事件，在臨床上必要時應以暫時停藥、調降劑量或停止治療的方式處理（請見第3.1節表2）。

5.1.6 眼睛毒性

施用binimetinib時可發生RPED和RVO等眼睛毒性。在以binimetinib併用encorafenib治療的病人中，曾通報發生葡萄膜炎，包括虹膜睫狀體炎和虹膜炎（請見第8.1節）。

Binimetinib不建議用於有RVO病史的病人。Binimetinib的安全性，尚未在有RVO誘病因子（包括未受控制的青光眼、眼高壓、未受控制的糖尿病，或有血液高黏稠度症候群或高凝血症候群的病史）的病人中確立。因此，在這類病人中應謹慎使用binimetinib。

每次回診時，應評估病人有無視覺障礙首次出現或惡化的症狀。如果發現視覺障礙首次出現或惡化的症狀（包括中央視力減退、視力模糊或喪失視力），建議立即進行眼科檢查。若出現有症狀的RPED，可透過暫停治療、調降劑量或終止治療的方式處置（請見第3.1節表1）。

如果發生RVO，應永久停用binimetinib（請見第3.1節表1）。

如果在治療期間病人發生葡萄膜炎，請見encorafenib仿單第3.1節之指示。

5.1.7 CK上升與橫紋肌溶解

在接受binimetinib治療的病人中，曾觀察到無症狀的CK上升（請見第8.1節），而且曾以不常見的頻率通報橫紋肌溶解。對於患有神經肌肉病症合併CK上升及橫紋肌溶解的病人，應特別注意。

在治療最初6個月內應每個月監測CK和肌酸酐濃度，且臨床上有必要時也應監測。應建議病人在治療期間維持充分的水分攝取。視症狀嚴重度、CK上升程度或肌酸酐上升程度而定，可能會需要調降劑量、暫停或永久停用binimetinib（請見第3.1節表1）。

5.1.8 高血壓

使用binimetinib時可發生高血壓，或既有高血壓的惡化。血壓應在基期時測量並於治療期間監測，且適當時以標準療法控制高血壓。若發生重度高血壓，建議暫時停用binimetinib直到高血壓獲得控制為止（請見第3.1節的表2）。

5.1.9 靜脈血栓栓塞（VTE）

使用binimetinib時可發生VTE（請見第8.1節）。在有VTE風險或VTE病史的病人中，應謹慎使用binimetinib。

如果在治療期間病人發生VTE或肺栓塞，應透過暫時停藥、調降劑量或終止治療的方式處置（請見第3.1節表1）。

5.1.10 肺炎/間質性肺病

使用binimetinib時可發生肺炎/ILD。在疑似發生肺炎或ILD的病人，包括表現出新的或漸進性肺部症狀或異常發現（例如咳嗽、呼吸困難、缺氧、網狀混濁或肺部浸潤）的病人中，應暫停binimetinib的治療（請見第3.1節的表1）。在確診發生治療相關肺炎或ILD的病人中，應永久停用binimetinib。

5.1.11 新發生的原發性惡性腫瘤

在接受BRAF抑制劑治療的病人中曾觀察到新發生的原發性惡性腫瘤（皮膚與非皮膚相關），而且當binimetinib與encorafenib併用時可能出現這些惡性腫瘤（請見第8.1節）。

5.1.12 皮膚惡性腫瘤

在以binimetinib併用encorafenib的病人中，曾觀察到表皮鱗狀細胞癌（cuSCC；包括角化棘皮瘤）等皮膚惡性腫瘤。

在開始binimetinib與encorafenib的併用療法之前、治療期間每2個月一次，以及停止此併用療法後最多6個月內，應進行皮膚科評估。可疑的皮膚病灶，應以皮膚科切除和皮膚病理學評估加以處理。應指示病人一旦出現新的皮膚病灶應立即告知其醫師。應繼續使用binimetinib和encorafenib而不需作任何劑量調整。

5.1.13 非皮膚惡性腫瘤

根據其作用機轉，encorafenib可能促使與透過突變或其他機制使RAS活化有關的惡性腫瘤生長。以binimetinib併用encorafenib的病人，應在臨床上適當時於使用前、治療期間及治療結束時，接受頭頸部檢查、胸部/腹部電腦斷層（CT）掃描、肛門和骨盆檢查（針對女性），以及全血球計數。

在發生RAS突變陽性非皮膚惡性腫瘤的病人中，應考慮永久停用binimetinib和encorafenib。對於過去患有或同時患有RAS突變相關癌症的病人，在併用binimetinib與encorafenib之前應仔細考量效益與風險。

5.1.14 肝功能檢測值異常

使用binimetinib時可發生AST和ALT上升等肝臟檢測值異常（請見第8.1節）。在使用binimetinib與encorafenib之前應監測肝功能數值，且在最初6個月治療期間至少每個月監測一次，之後則為臨床上必要時監測。肝功能檢測值異常應以暫時停藥、調降劑量或終止治療的方式處理（請見第3.1節表1）。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.3 操作機械能力

Binimetinib對於駕駛或操作機器的能力有輕微的影響。過去在臨床試驗中接受binimetinib治療的病人中，曾通報視覺障礙。應建議病人如果發生視覺障礙或任何其他可能影響其駕駛與操作機器能力的不良反應，應避免駕駛或操作機器（請見第5.1節和8.1節）。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無孕婦使用binimetinib的資料。動物研究曾顯示生殖毒性（請見第10.3節）。懷孕期間以及未實施避孕且有生育能力的女性中，不建議使用binimetinib。如果在懷孕期間使用binimetinib或病人在使用binimetinib期間受孕，應告知病人可能對胎兒造成的危害。

6.2 哺乳

目前並不清楚binimetinib或其代謝物是否於人類乳汁中排出。無法完全排除對新生兒/嬰兒造成的風險。必須考量到喝母乳對兒童的效益以及治療對母親的效益，做出停止哺餵母乳或停用binimetinib療法的決定。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性，必須在以binimetinib治療期間及最後一劑後至少1個月內，實施有效避孕。

Binimetinib對於人類生育力造成的影響，目前並無相關資料。

6.4 小兒

6.5 老年人

6.6 肝功能不全

葡萄糖醛酸化進行的肝臟代謝為binimetinib的主要排除路徑（請見第11節）。由於encorafenib不建議在中度（Child-Pugh B級）和重度（Child-Pugh C級）肝功能不全病人中使用，因此binimetinib也不建議在這類病人中施用（請見第3.1節和11節）。

6.7 腎功能不全

6.8 其他族群

乳糖不耐受性

Mektovi含有乳糖。患有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的病人，不應使用本藥品。

7 交互作用

7.1 其他藥品對binimetinib的影響

Binimetinib主要透過由UGT1A1媒介的葡萄糖醛酸化作用代謝。由UGT1A1媒介的藥物交互作用之程度，不太可能具有臨床相關性（請見第11節）；不過，由於這未曾在正式臨床試驗中進行評估，因此同時施用UGT1A1誘導劑（例如rifampicin和phenobarbital）和抑制劑（例如indinavir、atazanavir、sorafenib）時應謹慎進行。

雖然encorafenib是一種相對強效的UGT1A1可逆性抑制劑，但是當binimetinib與encorafenib併用時並未在臨床上觀察到binimetinib暴露量出現差異（請見第11節）。

CYP1A2酵素誘導劑（例如carbamazepine和rifampicin）和P-gp運輸誘導劑（例如聖約翰草或phenytoin）可降低binimetinib的暴露量，可能進而導致療效下降。

7.2 Binimetinib對其他藥品的影響

Binimetinib是一種潛在的CYP1A2誘導劑，因此與敏感性受質（例如duloxetine或

theophylline) 併用時應謹慎小心。

Binimetinib是一種弱效OAT3抑制劑，因此與敏感性受質(例如pravastatin或ciprofloxacin)併用時應謹慎小心。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 安全性概況摘要

根據兩項第二期試驗(CMEK162X2110和CLGX818X2109)和一項第三期試驗(CMEK162B2301第1部分)，binimetinib(45毫克口服每日兩次)併用encorafenib(450毫克口服每日一次)(以下稱為Combo 450)的安全性，曾在274名BRAF V600突變型無法切除或轉移性黑色素瘤病人(以下稱為統合Combo 450族群)中評估。在無法切除或轉移性黑色素瘤病人中，於建議劑量下(n = 274)，在接受binimetinib併用encorafenib治療的病人中最常見的不良反應(≥25%)為疲累、噁心、腹瀉、嘔吐、視網膜剝離、腹痛、關節痛、血中CK上升和肌痛。

根據第三期試驗(CMEK162B2301，第2部分)，encorafenib(300毫克口服每日一次)併用binimetinib(45毫克口服每日兩次)的安全性曾在257名BRAF V600突變型無法切除或轉移性黑色素瘤病人(以下稱為Combo 300族群)中評估。在接受encorafenib 300毫克併用binimetinib治療的病人中最常見的不良反應(≥25%)為疲累、噁心和腹瀉。

8.1.2 不良反應摘要表

不良反應係根據MedDRA身體系統器官類別和發生頻率列於下方：非常常見(≥1/10)、常見(≥1/100到<1/10)、不常見(≥1/1,000到<1/100)、罕見(≥1/10,000到<1/1,000)、非常罕見(<1/10,000)，以及未知(無法以現有資料估計)。在每一個頻率組別內，不良反應是根據嚴重性由高排到低。

表3：在建議劑量下以binimetinib併用encorafenib的病人中發生的不良反應(n = 274)

系統器官類別	不良反應	頻率(所有級別)
良性、惡性與不明腫瘤	表皮鱗狀細胞癌 ^a	常見
	基底細胞癌*	常見
	皮膚乳突瘤*	常見
血液與淋巴系統異常	貧血	非常常見
免疫系統異常	過敏 ^b	常見
神經系統異常	周邊神經病變*	非常常見
	頭暈*	非常常見

	頭痛*	非常常見
	味覺障礙	常見
	顏面輕癱 ^c	不常見
眼部異常	視覺障礙*	非常常見
	RPED*	非常常見
	葡萄膜炎*	常見
心臟異常	左心室功能不全 ^d	常見
血管異常	出血 ^e	非常常見
	高血壓	非常常見
	靜脈血栓栓塞 ^f	常見
胃腸異常	腹痛*	非常常見
	腹瀉*	非常常見
	嘔吐*	非常常見
	噁心	非常常見
	便秘	非常常見
	結腸炎 ^g	常見
	胰臟炎*	不常見
皮膚與皮下組織異常	角化過度*	非常常見
	皮疹*	非常常見
	皮膚乾燥*	非常常見
	搔癢*	非常常見
	禿髮*	非常常見
	光敏感*	常見
	痤瘡樣皮膚炎*	常見
	手足症候群(PPES)	常見
	紅斑*	常見
	脂層炎*	常見
	肌肉骨骼與結締組織異常	關節痛*

	肌肉疾病/肌痛 ^h	非常常見
	背痛	非常常見
	肢體疼痛	非常常見
	橫紋肌溶解	不常見
腎臟與泌尿異常	腎衰竭*	常見
全身性異常與給藥部位狀況	發熱*	非常常見
	周邊水腫 ⁱ	非常常見
	疲累*	非常常見
檢驗數據	血中肌酸磷酸激酶上升	非常常見
	轉胺酶上升*	非常常見
	γ-麩胺醯轉移酶上升*	非常常見
	血中肌酸酐上升*	常見
	血中鹼性磷酸酶上升	常見
	澱粉酶上升	常見
	脂肪酶上升	常見

*包含不只一個首選用詞的複合用詞

a 包括角化棘皮瘤、鱗狀細胞癌、嘴唇鱗狀細胞癌，以及表皮鱗狀細胞癌

b 包括血管性水腫、藥物過敏、過敏、過敏性血管炎，以及蕁麻疹

c 包括顏面神經異常、顏面麻痺、顏面輕癱

d 包括左心室功能不全、射出分率下降、心臟衰竭，以及射出分率異常

e 包括各部位出血，含腦出血

f 包括肺栓塞、深層靜脈血栓、栓塞、血栓靜脈炎、淺層血栓靜脈炎，以及血栓

g 包括結腸炎、潰瘍性結腸炎、小腸結腸炎，以及直腸炎

h 包括肌痛、肌肉無力、肌肉痙攣、肌肉傷害、肌病變、肌炎

i 包括體液滯留、周邊水腫和局部水腫

當encorafenib在CMEK162B2301試驗第2部分中，以300毫克每日一次的劑量與binimetinib 45毫克每日兩次併用時（Combo 300），下列不良反應的頻率類別低於統合Combo 450族群：貧血、周邊神經病變、出血、高血壓、搔癢（常見）；以及結腸炎、澱粉酶上升和脂肪酶上升（不常見）。

8.1.3 特定不良反應的描述

皮膚惡性腫瘤

以binimetinib併用encorafenib時曾通報CuSCC（請見encorafenib仿單第8.1節）。

眼睛事件

在統合Combo 450族群中，RPED有29.6% (81/274) 的病人通報。RPED在21.2% (58/274) 病人中為第1級 (無症狀)、6.6% (18/274) 病人中為第2級，而在1.8% (5/274) 病人中為第3級。多數事件被通報為視網膜病變、視網膜剝離、視網膜下積液、黃斑部水腫，以及脈絡膜視網膜病變，且在4.7% (13/274) 的病人中導致暫時停藥或調整劑量。首次RPED事件 (所有級別) 出現前所經時間中位數是1.5個月 (範圍為0.03到17.5個月)。

視覺障礙 (包括視力模糊和視銳度下降) 發生於21.5% (59/274) 的病人。視覺障礙大致上可逆。

以binimetinib併用encorafenib時也曾通報葡萄膜炎 (請見encorafenib仿單第8.1節)。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，RPED可見於12.5% (32/257) 的病人且有0.4% (1/257) 為第4級事件。

左心室功能不全

在統合Combo 450族群中，LVD有8.4% (23/274) 的病人通報。第3級事件發生於1.1% (3/274) 的病人。LVD在0.4% (1/274) 的病人中導致治療終止，並且在6.6% (18/274) 的病人中導致暫時停藥或調降劑量。首次發生LVD (任何級別) 前所經時間中位數，在發生LVEF低於50%的病人中為4.4個月 (範圍為0.03到21.3個月)。平均LVEF數值在統合Combo 450族群中下降5.9%，亦即從基期時的平均63.9%降至58.1%。LVD在調降劑量或暫時停藥後大致上可逆。

出血

在統合Combo 450族群中，出血事件可見於17.9% (49/274) 的病人。這些案例多數是第1或2級 (14.6%) 而3.3%是第3-4級事件。很少病人需要暫時停藥或調降劑量 (0.7%或2/274)。出血事件在1.1% (3/274) 的病人中導致治療終止。最常見的出血事件是血尿 (發生於3.3% [9/274] 的病人)、直腸出血 (發生於2.9% [8/274] 的病人) 以及便血 (發生於2.9% [8/274] 的病人)。有一名病人發生致命性胃潰瘍出血 (多重器官衰竭為其併發死因)。腦出血有1.5% (4/274) 的病人通報，其中3名病人最終死亡。所有事件都是在新發生或進行性腦轉移的狀況下發生。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，出血事件可見於6.6% (17/257) 的病人且有1.6% (4/257) 的病人為第3-4級。

高血壓

在接受Combo 450治療的病人中，有11.7% (32/274) 曾通報新發生的血壓升高，或既有高血壓的惡化。高血壓事件在5.5% (15/274) 的病人中通報為第3級，包括高血壓危象 (0.4% [1/274])。高血壓在2.9%的病人中導致暫時停藥或調整劑量。高血壓不良反應在8.0% (22/274) 的病人中需要額外治療。

靜脈血栓栓塞

在接受Combo 450治療的病人中，VTE發生於4.7% (13/274) 的病人中，包括

2.2% (6/274) 發生肺栓塞的病人。在統合Combo 450族群中，VTE在3.6% (10/274) 的病人中通報為第1或2級，在1.1% (3/274) 的病人中通報為第3或4級。VTE在1.1% (3/274) 的病人中導致暫時停藥或調整劑量，且在4.7% (13/274) 的病人中導致施行額外治療。

胰臟炎

以binimetinib併用encorafenib時曾通報胰臟炎 (請見encorafenib仿單第8.1節) 。

皮膚反應

以binimetinib併用encorafenib時可能發生皮膚反應。

皮疹

在統合Combo 450族群中，皮疹發生於19.7% (54/274) 的病人。多數事件屬於輕度，而第3或4級事件有0.7% (2/274) 的病人通報。皮疹在0.4% (1/274) 的病人中導致治療終止，而在1.1% (3/274) 的病人中導致暫時停藥或調整劑量。

痤瘡樣皮膚炎

在接受Combo 450治療的病人中，痤瘡樣皮膚炎發生於4.4% (12/274) 的病人、屬於第1和2級，而且沒有事件導致治療終止。調整劑量有0.7% (2/274) 的病人通報。

手足症候群

以binimetinib併用encorafenib時可發生PPES (請見encorafenib仿單第8.1節) 。

光敏感

在統合Combo 450族群中，光敏感可見於4.0% (11/274) 的病人。多數事件屬於第1-2級，且第3級事件有0.4% (1/274) 的病人通報，而且沒有事件導致治療終止。暫時停藥或調整劑量有0.4% (1/274) 的病人通報。

顏面輕癱

以binimetinib併用encorafenib時曾通報顏面輕癱 (請見encorafenib仿單第8.1節) 。

CK上升/橫紋肌溶解

在統合Combo 450族群中，大多輕微的無症狀血中CK上升有27.0% (74/274) 的病人通報。第3或4級不良反應的發生率是5.8% (16/274) 。首次事件出現前所經時間中位數為2.7個月 (範圍為0.5到17.5個月) 。

以encorafenib併用binimetinib治療的病人中，有0.4% (1/274) 通報橫紋肌溶解。在這名病人中，橫紋肌溶解與有症狀的第4級CK上升同時出現。

腎功能不全

以binimetinib併用encorafenib時曾發生血中肌酸酐上升和腎衰竭 (請見encorafenib仿單第8.1節) 。

肝功能檢測值異常

肝功能檢測值在統合Combo 450族群中的發生率列於下方：

- 轉胺酶上升：整體為15.7% (43/274) –第3-4級：5.5% (15/274)
- GGT上升：整體為14.6% (40/274) –第3-4級：8.4% (23/274)

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，肝功能檢測值異常的發生率列於下方：

- 轉胺酶上升：整體為13.2% (34/257) –第3-4級：5.4% (14/257)
- GGT上升：整體為14.0% (36/257) –第3-4級：4.7% (12/257)

胃腸異常

在統合Combo 450族群中，腹瀉可見於38% (104/274) 的病人，而在3.3% (9/274) 的病人中為第3-4級。腹瀉在0.4%的病人中導致治療終止，在4.4%的病人中導致暫時停藥或調整劑量。便秘發生於24.1% (66/274) 的病人且為第1或2級。腹痛有27.4% (75/274) 的病人通報，而且在2.6% (7/274) 的病人中為第3級。噁心發生於41.6% (114/274) 的病人且2.6% (7/274) 的病人中觀察到第3或4級。嘔吐發生於28.1% (77/274) 的病人且有2.2% (6/274) 的病人通報第3或4級。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，噁心可見於27.2% (70/257) 的病人且在1.6% (4/257) 的病人中為第3級。嘔吐發生於15.2% (39/257) 的病人且有0.4% (1/257) 的病人通報第3級。腹瀉發生於28.4% (73/257) 的病人且有1.6% (4/257) 的病人通報第3級。

胃腸異常一般是以標準療法處理。

貧血

在統合Combo 450族群中，貧血有19.7% (54/274) 的病人通報；4.7% (13/274) 的病人發生第3或4級事件。沒有病人因貧血而終止治療，而有1.5% (4/274) 需要暫時停藥或調整劑量。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，貧血可見於9.7% (25/257) 的病人，而第3-4級事件有2.7% (7/257) 的病人通報。

頭痛

在統合Combo 450族群中，頭痛發生在21.5% (59/274) 的病人，包括發生於1.5% (4/274) 病人的第3級事件。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，頭痛有12.1% (31/257) 的病人通報，而且在0.4% (1/257) 的病人中為第3級。

疲累

在統合Combo 450族群中，疲累發生於43.8% (120/274) 的病人，包括發生於2.9% (8/274) 病人的第3級事件。

在CMEK162B2301試驗第2部分中，在Combo 300組內，疲累可見於33.5% (86/257) 的病人，而且有1.6% (4/257) 發生第3-4級事件。

特殊族群

老年人

在接受Combo 450治療的病人中 (n = 274)，194名病人 (70.8%) 為 <65 歲、65名病人 (23.7%) 為65-74歲，而有15名病人 (5.5%) 為 > 75歲。在老年病人 (≥ 65歲) 與較年輕的病人之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。發生不良事件和嚴重不良事件的病人比例，在 < 65歲與 ≥ 65歲的病人之間相近。在 ≥ 65歲病人中發生率高於 < 65歲病人的最常見不良事件包括腹瀉、搔癢、GGT和血中鹼性磷酸酶上升。在人數甚少的 ≥ 75歲病人中 (n=15)，病人比較可能發生嚴重不良事件及導致治療終止的不良事件。

疑似不良反應的通報

藥品上市後，疑似不良反應的通報有其重要性，如此能對藥品的效益/風險特性持續進行監測。專業醫療人員必須針對任何疑似不良反應進行通報。

9 過量

9.1 症狀

在臨床試驗中單用時接受評估的最高binimetinib劑量是80毫克口服每日兩次，而且伴隨了眼睛 (脈絡膜視網膜病變) 和皮膚毒性 (痤瘡樣皮膚炎)。

9.2 處置

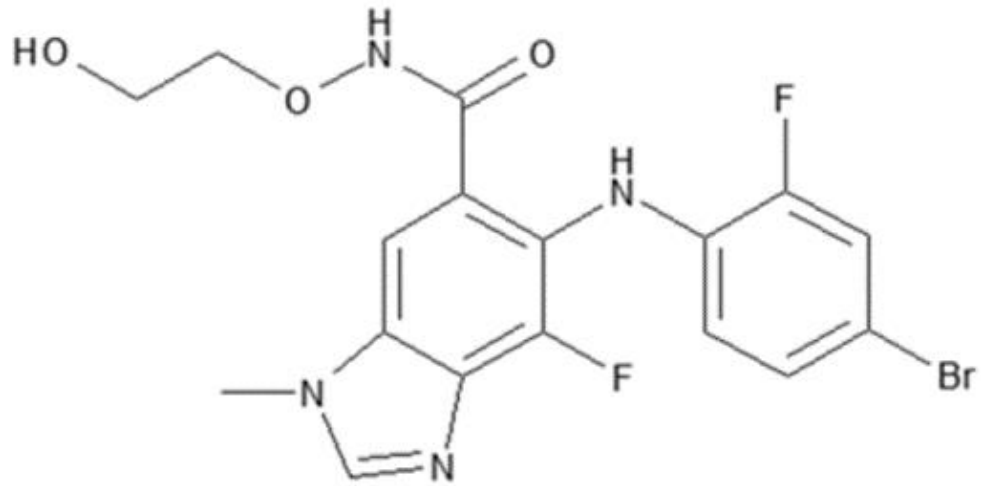
藥物過量並無特定的治療方式。如果發生藥物過量，應以支持性療法治療病人，並於必要時進行適當監測。

由於binimetinib與血漿蛋白有高度的結合，因此血液透析很可能在binimetinib藥物過量的治療中沒有效果。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Binimetinib是一種激酶抑制劑。化學名稱是5-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide。分子式為C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃，其分子量為441.2。Binimetinib的化學結構如下：



Binimetinib是白色至淡黃色粉末。於水性媒液下，binimetinib在pH值為1時微溶，在pH值為2時極微溶，在pH值為4.5時及更高時幾乎不溶。

Binimetinib是一種ATP非競爭型、有絲分裂原活化型細胞外訊號調節型激酶1 (MEK1) 與MEK2激酶活性的可逆抑制劑。在無細胞系統內，binimetinib可抑制MEK1與MEK2，而且半最大抑制濃度 (IC₅₀) 落在12-46 nM。MEK蛋白是細胞外訊號相關激酶 (ERK) 路徑 (可促進細胞增生) 的上游調節因子。在黑色素瘤和其他癌症中，此路徑往往會被突變型BRAF藉由活化MEK來間接活化。Binimetinib會抑制BRAF對MEK的活化作用，並且抑制MEK激酶活性。Binimetinib會抑制BRAF V600突變型黑色素瘤細胞株的生長，並且在BRAF V600突變型黑色素瘤動物模型中表現出抗腫瘤效果。

與encorafenib併用

Binimetinib與encorafenib (一種BRAF抑制劑，請見encorafenib仿單第10.1節) 兩者都會抑制MAPK路徑，進而帶來更強的抗腫瘤活性。

此外，encorafenib與binimetinib的併用在活體中，可預防BRAF V600E突變型人類黑色素瘤異種移植物中治療抗藥性的出現。

10.2 藥效藥理特性

藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤劑、蛋白激酶抑制劑，ATC編碼：L01EE03

10.3 臨床前安全性資料

在大鼠中經口反覆施用binimetinib最多6個月，在7到12.5倍的人類治療暴露量下，曾伴隨軟組織礦化、胃黏膜病灶，以及可逆的極輕微至輕度臨床病理學變化。在一項大鼠的胃部刺激試驗中，曾觀察到淺層黏膜病灶和出血性潰瘍發生率上升。在食蟹獼猴中，經口施用binimetinib後曾伴隨胃腸不耐、中等臨床病理學變化、骨髓細胞含量高，以及胃腸發炎的顯微鏡檢查結果；這些現象在最低劑量下是可逆的 (低於人體治療暴露量)。

Binimetinib的致癌可能性未曾接受評估。Binimetinib的標準基因毒性研究得到陰性結果。

Binimetinib對胚胎-胎兒的潛在影響，曾在大鼠和兔隻中評估。在大鼠中，曾觀察到較低的妊娠體重增加量和子代體重，以及較低數量的子代骨化胸骨節 (sternebra)。在人體治療暴露量的14倍下，未觀察到任何作用。

在兔隻中，曾觀察到死亡案例、母兔出現毒性反應、較低的妊娠體重及流產。存活胎兔數以及胎兔體重皆下降，而著床後流產和胚胎被吸收的案例則增加。在最高劑量下，觀察到子代發生胎兔心室中隔缺損與肺動脈幹變異的發生率上升。在人體治療暴露量的3倍下，未觀察到任何作用。

並未以binimetinib進行生育力研究。在重複劑量毒性研究中，對大鼠和猴隻的生殖器官進行病理學檢查後，並未提出關於生育力的疑慮。

Binimetinib在體外有光毒性的可能性

在所產生暴露量是人體建議劑量所達成者之3.8倍的口服劑量下，曾在體外環境下顯示極低的光致敏風險。這些資料顯示在病人中以治療劑量給予binimetinib時，有極低的光毒性風險。

11 藥物動力學特性

Binimetinib的藥物動力學，曾在健康受試者以及實體腫瘤與晚期和無法切除或轉移性皮膚黑色素瘤病人中研究。在重覆每日兩次與encorafenib的併用後，15天內可達到binimetinib的穩定狀態，且未發生明顯的體內蓄積。根據群體藥物動力學模型建構的估計，與encorafenib併用時的C_{max,ss}之平均值(變異係數%)是654 ng/mL (34.7%) 而AUC_{ss}的平均值(變異係數%)是2.35 µg.h/mL (28.0%)。Binimetinib的藥物動力學呈現接近線性的特性。

吸收

經口服給藥後，binimetinib會迅速被吸收，T_{max}中位數為1.5小時。對健康受試者經口服給與單劑45毫克^[14C] binimetinib後，至少50% binimetinib的劑量會被吸收。投與單劑45毫克binimetinib並搭配一份高脂、高熱量餐點時，食物會造成binimetinib的最高血中濃度 (C_{max}) 降低17%，而濃度-時間曲線下面積 (AUC) 則未受影響。一項在健康受試者中進行的藥物交互作用研究指出，在會改變胃部pH值的藥物 (rabeprazole) 存在時，binimetinib的暴露程度並未改變。

分佈

在體外，binimetinib與人類血漿蛋白的結合率為97.2%。Binimetinib分佈在血漿中的比例高於在血液中的比例。人類血液/血漿比值為0.718。對健康受試者經口服給與單劑45毫克^[14C] binimetinib後，binimetinib的表觀分佈體積 (V_{z/F}) 為374升。

生物轉化

對健康受試者經口服給與單劑45毫克^[14C] binimetinib後，在人類中所見的binimetinib主要生物轉化路徑包括葡萄糖醛酸化(glucuronidation)、N-脫烷基化(N-dealkylation)、醯胺水解(amide hydrolysis)，以及乙二醇從支鏈上脫離(loss of ethane-diol from the side chain)。直接葡萄糖醛酸化對binimetinib清除率的最大貢獻程度，據估計是61.2%。對健康受試者經口服給與單劑45毫克^[14C] binimetinib後，血漿中循環放射性AUC約有60%歸因於binimetinib。在體外環境下，CYP1A2和CYP2C19可催化活性代謝物的形成，這在臨床上佔binimetinib暴露量的不到20%。

排除

對健康受試者經口服給與單劑45毫克¹⁴C] binimetinib後，平均62.3%的放射性物質是在糞便中排除，而有31.4%是在尿液中排除。在尿液中，6.5%的放射性物質是以binimetinib的形式排出。

Binimetinib的表觀清除率 (CL/F) 的平均值(變異係數%)為28.2升/小時 (17.5%)。Binimetinib終端半衰期 (T_{1/2}) 的中位數 (範圍) 為8.66小時 (8.10到13.6小時)。

藥品交互作用

UGT1A1誘導劑或抑制劑對binimetinib的影響

Binimetinib主要透過UGT1A1媒介的葡萄糖醛酸化代謝，但在臨床試驗的次群體分析(sub-analysis)中，並未觀察到binimetinib的暴露量與UGT1A1突變狀態間的明顯相關性。此外，在探討400毫克atazanavir (一種UGT1A1抑制劑) 對45毫克binimetinib暴露量影響的模擬中顯示，不論在有或無atazanavir的情況下，binimetinib的C_{max}預測值都相似。因此，UGT1A1媒介的藥物交互作用程度不高，且不太可能具有臨床相關性；不過，由於尚未在正式的臨床試驗中進行評估，因此與UGT1A1誘導劑或抑制劑併用時，應謹慎。

CYP酵素對binimetinib的影響

在體外，CYP1A2和CYP2C19可透過氧化N-脫甲基化(oxidative N-desmethylation)作用，催化活性代謝物AR00426032 (M3) 的生成。

Binimetinib對CYP受質的影響

Binimetinib是CYP1A2和CYP2C9弱效可逆性抑制劑。

轉運蛋白對binimetinib的影響

體外實驗指出，binimetinib是P-糖蛋白 (P-gp) 及乳癌抗藥性蛋白 (BCRP) 的受質。抑制P-gp或BCRP不太可能導致binimetinib的濃度出現臨床重要性的上升，因為binimetinib具有中度至高度被動通透性。

Binimetinib對轉運蛋白的影響

Binimetinib是OAT3的弱效抑制劑。預期binimetinib對其他轉運蛋白不會造成有臨床意義的藥物間交互作用。

Binimetinib是由多種UGT和CYP1A2代謝，也是P-gp的受質。尚未以這些酵素的誘導劑進行藥物交互作用的研究，但預期可能會導致療效的喪失。

特殊族群

年齡、體重

根據一項群體藥物動力學分析，年齡或體重對binimetinib的全身暴露量沒有具臨床重要性的影響。

性別

根據一項群體藥物動力學分析，binimetinib的PK在男性和女性中相近。

種族

現有的資料尚不足以評估在其他種族中binimetinib暴露量可能會有的差異。

肝功能不全

由於binimetinib主要由肝臟代謝和排除，因此中度至重度肝功能不全病人可能會有較高的暴露量。根據以binimetinib執行之專門的肝功能不全試驗的結果顯示，輕度功能不全（Child-Pugh A 級）病人的暴露量與肝功能正常受試者相似。但在中度（Child-Pugh B級）和重度（Child-Pugh C級）肝功能不全病人中，則觀察到總binimetinib的暴露量（AUC）升至兩倍（請見第3.1節），而未結合型binimetinib的暴露量則增加為三倍（請見第3.1節）。

吉伯特氏症候群

Binimetinib未曾在吉伯特氏症候群病人中接受評估。Binimetinib經由肝臟轉化的主要路徑是葡萄糖醛酸化；是否接受治療，應由治療醫師考量到個人的效益-風險後做出決定。

腎功能不全

Binimetinib經由腎臟排除的比例不高。根據以binimetinib執行之專門的腎功能不全試驗的結果顯示，相較於健康受試者，重度腎功能不全病人（ $eGFR \leq 29$ 毫升/分鐘/1.73平方公尺）的暴露量（AUC_{inf}）上升29%、C_{max}上升21%，而CL/F下降22%。這些差異都落在這些參數於此試驗兩組中所見的變異性範圍（25% - 49%）以及先前在病人臨床試驗中所見的變異性範圍之內，因此這些差異不太可能具有臨床相關性。

腎功能不全對binimetinib併用encorafenib之藥物動力學的影響，尚未在臨床上進行評估。

12 臨床試驗資料

臨床療效和安全性

BRAF V600突變型無法切除或轉移性黑色素瘤

Binimetinib併用encorafenib的安全性和療效，曾在一項針對無法切除或轉移性BRAfV600E或K突變型黑色素瘤病人（利用BRAF分析法偵測），分成兩部分進行的第三期、隨機分配（1:1:1）、活性藥物對照、開放性標示、多中心試驗（CMEK162B2301試驗）中評估。病人經組織學方法確認患有皮膚或未知的原發性黑色素瘤，但葡萄膜或黏膜黑色素瘤病人則被排除。試驗允許病人先前曾為了無法切除的局部晚期或轉移性疾病，接受輔助療法以及一線免疫療法。不允許先前接受其他BRAF/MEK抑制劑的治療。

CMEK162B2301試驗第1部分

在第1部分中，此試驗的病人接受隨機分配至binimetinib 45毫克口服每日兩次與encorafenib 450毫克口服每日一次（Combo 450，n = 192）、encorafenib 300毫克口服每日一次（以下稱為Enco 300，n = 194）或vemurafenib 960毫克口服每日兩次（以下稱為Vem，n = 191）的治療。治療持續進行，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。隨機分配時，係根據美國癌症聯合委員會（AJCC）期別（IIIB、IIIC、IVM1a或IVM1b，相較於IVM1c）和美國東岸癌症臨床研究合作組織（ECOG）體能狀態（0相較於1），以及曾為了無法切除或轉移性疾病接受免疫療法（是相較於否）進行分層。

主要療效結果指標，是Combo 450相較於vemurafenib的無惡化存活期（PFS）（由盲性獨立審查委員會[BIRC]評估）。由試驗主持人評估的PFS（試驗主持人評估）是一項支持性分析。額外一項次要指標包括Combo 450相較於Enco 300的PFS。Combo 450與vemurafenib或Enco 300兩者擇一之間的其他次要療效比較項目包括：由BIRC和由試驗主持人評估的整體存活期（OS）、整體反應率

(ORR)、反應持續時間 (DoR) 及疾病控制率 (DCR)。

病人的年齡中位數為56歲 (範圍介於20-89之間)、58%為男性、90%為白種人，而有72%病人的基期ECOG體能狀態為0。多數病人患有轉移性疾病 (95%) 且屬於第IVM1c期 (64%)；27%病人的基期血清乳酸脫氫酶 (LDH) 上升，而45%病人在基期時有至少3個器官受到腫瘤侵犯，3.5%患有腦部轉移。27名病人 (5%) 曾接受檢查點抑制劑 (抗PD1/PDL1或ipilimumab) (Combo 450組8名病人[4%]；vemurafenib組7名病人[4%]；Enco 300組12名病人[6%])，包括22名在轉移疾病情境下接受治療的病人 (Combo 450組6名病人；vemurafenib組5名病人；Enco 300組11名病人) 和5名在輔助情境下接受治療的病人 (Combo 450組2名病人；vemurafenib組2名病人；Enco 300組1名病人)。

暴露持續時間中位數在接受Combo 450治療的病人中為11.7個月、接受encorafenib 300毫克治療的病人中為7.1個月，接受vemurafenib治療的病人中為6.2個月。Combo 450的相對劑量強度 (RDI) 中位數在binimetinib方面為99.6%，在encorafenib方面為100%；RDI中位數在Enco 300方面為86.2%，在vemurafenib方面為94.5%。

CMEK162B2301試驗的第1部分顯示，接受Combo 450治療的病人，其PFS相較於接受vemurafenib治療的病人出現有統計意義的改善。表4和圖1根據盲性獨立放射科委員會對資料進行的中央審查，歸納PFS和其他療效結果。

根據試驗主持人評估所得的療效結果，係與獨立中央評估相符。未分層次組分析顯示點估計值是以Combo 450表現較佳，包括基期時的LDH、ECOG體能狀態及AJCC期別。

表4：CMEK162B2301試驗第1部分：無惡化存活期和經確認的整體反應結果 (獨立中央審查)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
截止日期：2016年5月19日			
PFS (主要分析)			
事件數(疾病惡化 [PD]) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
中位數，月 (95% CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5, 14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR ^a (95% CI) (相較於Vem) p值 (分層對數等級) ^b	0.54 (0.41, 0.71) <0.001		
HR ^a (95% CI) (相較於Vem) 名義p值		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	
HR ^a (95% CI) (相較於 Enco 300)	0.75 (0.56, 1.00)		

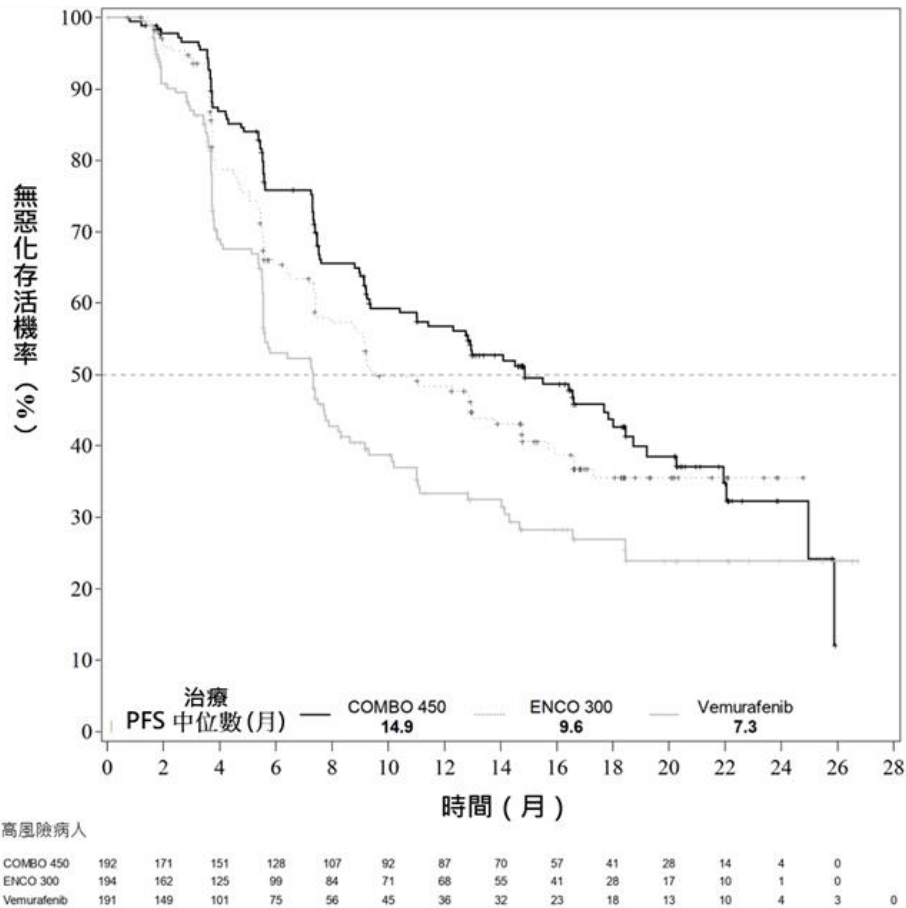
0) p值 (分層對數等級) ^b	0.051		
經確認整體反應			
整體反應率 · n (%) (95% CI)	121 (63.0) (55.8, 69.9)	98 (50.5) (43.3, 57.8)	77 (40.3) (33.3, 47.6)
CR · n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR · n (%)	106 (55.2)	88 (45.4)	66 (34.6)
SD · n (%)	46 (24.0)	53 (27.3)	73 (38.2)
DCR · n (%) (95% CI)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	156 (81.7) (75.4, 86.9)
反應持續時間			
中位數 · 月 (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)
更新後的分析 · 截止日期：2017年11月7日			
PFS			
事件數 (疾病惡化) (%)	113 (58.9)	112 (57.7)	118 (61.8)
中位數 · 月 (95% CI)	14.9 (11.0, 20.2)	96 (7.4, 14.8)	7.3 (5.6, 7.9)
HR ^a (95% CI) (相較於 Vem) 名義p值	0.51 (0.39, 0.67) <0.001		
HR ^a (95% CI) (相較於 Vem) 名義p值		0.68 (0.52, 0.88) 0.0038	
HR ^a (95% CI) (相較於Enco 300) 名義p值	0.77 (0.59, 1.00) 0.0498		

CI=信賴區間；CR=完全反應；DCR=疾病控制率（CR+PR+SD+非CR/非PD；非CR/非PD僅適用於沒有目標病灶且未達成CR或發生PD的病人）；HR=風險比率；NE=無法估計；PFS=無惡化存活期；PR=部分反應；SD=疾病穩定。Vem=vemurafenib。

a 風險比率是以分層Cox比例危險模型為依據

b 對數等級p值（雙尾）

圖1 CMEK162B2301試驗第1部分：由獨立中央審查評估的無惡化存活期Kaplan-Meier圖（截止日期：2016年5月19日）



CMEK162B2301試驗第1部分的期中OS分析（截止日期：2017年11月7日）顯示，Combo 450的OS相較於vemurafenib出現有統計意義的改善（請見表5和圖2）。

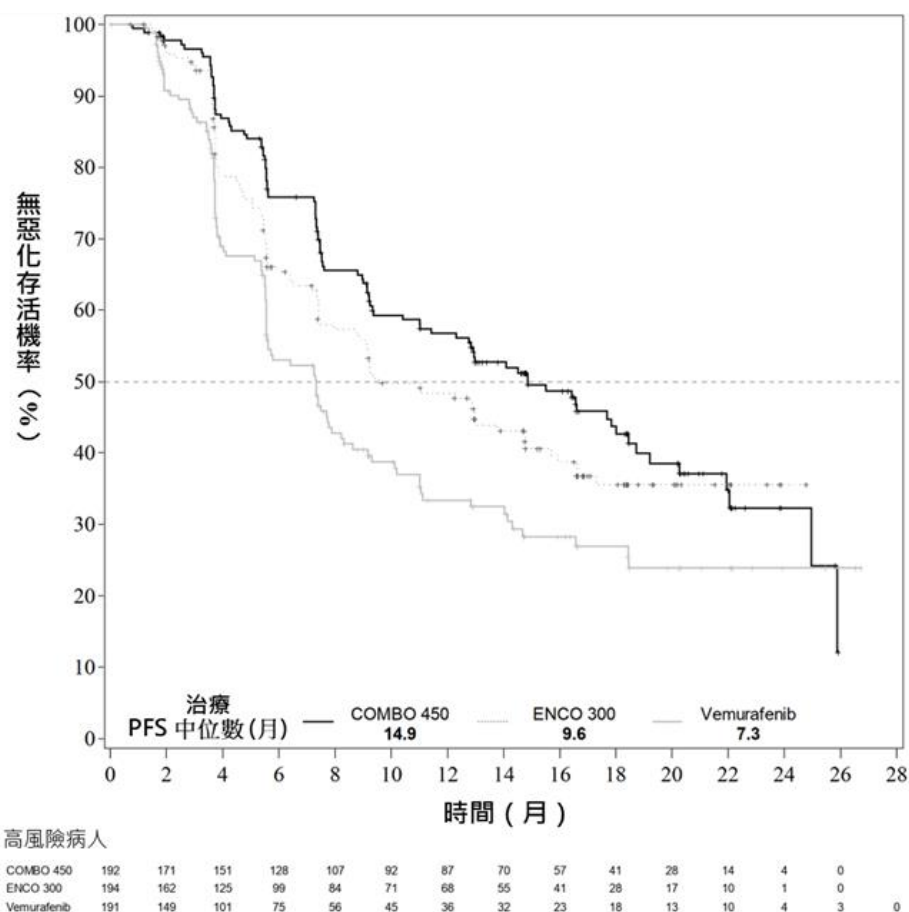
每個治療組有類似比例的病人接受檢查點抑制劑（主要為pembrolizumab、nivolumab和ipilimumab）的後續治療（Combo 450組34.4%、encorafenib組36.1%、vemurafenib組39.8%）。

表5：CMEK162B2301試驗第1部分：整體存活期期中結果（截止日期：2017年11月7日）

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
事件數 (%)	105 (54.7)	106 (54.6)	127 (66.5)
中位數 · 月 (95% CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
12個月時的存活率 (95% CI)	75.5 %' (68.8, 81.0)	74.6% (67.6, 80.3)	63.1% (55.7, 69.6)
24個月時的存活率 (95% CI)	57.6% (50.3, 64.3)	49.1% (41.5, 56.2)	43.2% (35.9, 50.2)

HR ^a (95% CI) (相較於Vem)	0.61 (0.47, 0.79)		
p值 (分層對數等級)	<0.0001		
HR ^a (95% CI) (相較於Enco 300)	0.81 (0.61, 1.06)		
p值 (分層對數等級)	0.061		

圖2 CMEK162B2301試驗第1部分：期中整體存活期Kaplan-Meier圖（截止日期：2017年11月7日）



生活品質 (QoL) (截止日期：2016年5月19日)

癌症療法功能性評估-黑色素瘤 (FACT-M)、歐洲癌症研究與治療組織核心生活品質問卷 (EORTC QLQ-C30) 以及歐洲生活品質-5面向-5等級檢查 (EQ-5D-5L)，係用於探索健康相關生活品質、功能、黑色素瘤症狀以及治療相關不良反應等病人自評結果 (PRO) 指標。相較於其他治療，接受 Combo 450 治療的病人，其 FACT-M 和 EORTC QLQ-C30 出現決定性 10% 惡化的時間顯著延後。FACT-M 分數出現決定性 10% 惡化前所經時間中位數，在 Combo 450 組內並未達到，而在 vemurafenib 組內為 22.1 個月 (95% CI : 15.2 · NE)，而 HR 的差值為 0.46 (95% CI : 0.29 · 0.72)。分析 EORTC QLQ-C30 分數出現決定性 10% 惡化前所經時間後，也得到類似的結果。

接受 Combo 450 的病人，指出 EQ-5D-5L 指標分數在所有回診時相較於基期的平均變化並無改變或稍微改善，而接受 vemurafenib 或 encorafenib 的病人則指出所有回診時都下降 (有統計意義的差異)。評估分數隨時間的變化後，在 EORTC QLQ-C30 方面得到相同趨勢，而 FACT-M 方面也在所有回診時有相同趨勢。

CMEK162B2301試驗第2部分

CMEK162B2301試驗的第2部分，目的是評估binimetinib對於encorafenib與binimetinib併用療法的貢獻。

Encorafenib 300毫克口服每日一次併用binimetinib 45毫克口服每日兩次 (Combo 300，n = 258) 的PFS，與Enco 300 (n = 280，包括194名來自第1部分的病人和86名來自第2部分的病人) 的PFS進行了比較。第2部分的收案作業，是在所有第1部分病人都接受隨機分配後展開。

初步第2部分資料 (截止日期為2016年11月9日) 證明了binimetinib的貢獻，其中根據獨立中央審查 (BIRC)，Combo 300的PFS中位數估計值為12.9個月 (95% CI : 10.1，14.0)，相對於Enco 300 (第1和第2部分) 的9.2個月 (95% CI : 7.4，11.0) 獲得改善。根據試驗主持人的評估可觀察到類似結果。

由BIRC評估的經確認ORR，在 Combo 300為65.9% (95% CI : 59.8，71.7)，在Enco 300 (第1和第2部分) 為50.4% (95% CI : 44.3，56.4)。由BIRC評估的經確認反應之DOR中位數，在Combo 300為12.7個月[95% CI : 9.3，15.1]，在Enco 300為12.9個月[95% CI : 8.9，15.5]。治療持續時間中位數是以Combo 300長於Enco 300，為52.1週比上31.5週。

心臟電生理學

在encorafenib 450毫克每日一次併用binimetinib 45毫克每日兩次 (Combo 450) 統合試驗的安全性分析中，新發生之QTc間期延長至 >500毫秒的發生率在encorafenib 450毫克併用binimetinib組中為0.7% (2/268)，而在encorafenib單一療法組中為2.5% (5/203)。QTc間期相較於治療前數值延長 >60毫秒，可見於4.9% (13/268) 的encorafenib併用binimetinib組病人以及3.4% (7/204) 的encorafenib單一療法組病人 (請見encorafenib仿單第12節)。

兒童族群

Binimetinib的療效及安全性尚未被建立 (如需用於兒童的相關資訊，請見第3.3節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝，每片鋁箔裝有12顆藥錠。
每份包裝有84或168顆藥錠。
並非所有包裝均已上市。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請保存於30°C以下。

14 病人使用須知

15 其他

15.1 廢棄處理之特別注意事項

任何未用畢的藥品或廢棄物均應遵循當地規定廢棄處理。

製造廠

ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, United Kingdom

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION (包裝廠) Site Progipharm, Rue du Lycee, 45500 Gien, France

藥商

臺灣皮耶法柏股份有限公司 臺北市松山區民生東路3段156號15樓之2