**Enkorafenib z binimetynibem – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* o korzystnym profilu bezpieczeństwa**

Paulina Jagodzińska-Mucha, Piotr Rutkowski

Słowa kluczowe: enkorafenib, binimetynib, BRAF, czerniak, zdarzenia niepożądane, bezpieczeństwo leczenia

 U około 50% chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu wykrywana jest mutacja genu *BRAF* i najczęściej dotyczy eksonu 15. (ponad 95% przypadków). Powoduje ona aktywację kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), co prowadzi do rozwoju i postępu czerniaka.1 Wprowadzenie inhibitorów BRAF (BRAFi) – wemurafenibu w 2011 roku i dabrafenibu w 2012 roku doprowadziły do znacznej poprawy w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression-free survival*; PFS) oraz całkowitego (*overall survival*; OS) w porównaniu do stosowanej wówczas chemioterapii opartej o dakarbazynę.2

Korzyści ze stosowanych BRAFi w monoterapii są jednak ograniczone głównie z powodu pojawiającej się oporności poprzez reaktywację szlaku MAPK. Podwójne hamowanie szlaku MAPK poprzez zastosowanie terapii skojarzonej opartej o BRAFi i MEKi (inhibitory MEK) pozwoliło na poprawę dotychczasowych wyników leczenia przy zmniejszonej toksyczności.3 Do standardowych metod leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka zaliczane są 3 kombinacje BRAFi/MEKi ( wemurafenib/kobimetynib, dabrafenib/trametynib oraz encorafenib/binimetynib).4 Dwie pierwsze kombinacje mają porównywalną skuteczność w kontekście wyników leczenia z medianą PFS około 12 miesięcy i medianą OS około 24 miesiące. Powyższe leki różnią się profilami bezpieczeństwa i występującymi działaniami niepożądanymi. Na przykład gorączkę obserwowano u 51-53% chorych leczonych dabrafenibem/trametynibem i była to główna przyczyna przerwy w leczeniu (u 30-32%) lub redukcji dawki ( 13-14%). Z kolei najsilniejsze działanie światłouczulające obeserwowano w grupie chorych leczonych wemurafenibem/kobimetynibem (u 48%).25

Na podstawie wyników badania III fazy (COLUMBUS), do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* w 2018 roku w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej została zarejestrowana trzecia kombinacja – enkorafenib i binimetynib. Mediana PFS dla chorych, którzy otrzymali to leczenie wyniosła 14,9 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 33,6 miesiąca.5 Działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu były rzadziej raportowane w tej grupie w porównaniu z chorymi, którzy byli leczeni dabrafenibem/ trametynibem lub wemurafenibem/kobimetynibem. 52

Wykazano, że enkorafenib charakteryzuje się wysokim okresem półtrwania (>30 godzin) w porównaniu z dabrafenibem (2 godziny) lub wemurafenibem (0,5 godziny). Ponadto IC50 (połowa maksymalnego stężenia hamującego) osiąga w większości linii komórkowych czerniaka 40 nmol/l lub mniej. Dla porównania wyższe stężenie dabrafenibu (<100nmol/) i o wiele wyższe wemurafenibu (<1µmol/l) jest niezbędne do zahamowania proliferacji w większości linii komórkowych, co może się przełożyć na zwiększoną skuteczność leczenia encorafenibem przy jednoczesnej redukcji toksyczności.6 7

Jednym z poważniejszych działań niepożądanych po zastosowaniu monoterapii inhibitorami BRAF jest indukcja nowotworów wtórnych - najczęściej dochodzi do powstawania raka płaskonabłonkowego skóry (*cutaneous squamous-cell carcinoma*; cuSCC). Jest to związane z paradoksalną aktywacją ERK lub hiperaktywacją sygnalizacji ERK przez BRAF inhibitory w komórkach bez obecności mutacji *BRAF* (BRAF *wild-type cells*). Wskaźnik indukcji cuSCC jest bardzo zróżnicowany w zależności od zastosowanego inhibitora BRAF, ponieważ aktywacja ERK i czas aktywacji są unikalne dla każdego inhibitora. 7

 W 2016 roku, w dwutygodniku Oncotarget, opublikowano wyniki badań przeprowadzonych na Uniwersytecie MD Anderson w Teksasie przez Adelmanna i współpracowników, porównujących zakresy stężeń BRAF inhibitorów ( wemurafenibu, dabrafenibu, enkorafenibu (LGX818) i PLX8394) niezbędne do wywołania paradoksalnej aktywacji ERK. Enkorafenib osiągnął największy wskaźnik paradoksalnej aktywacji ERK (*paradox index*). Oznacza to, że w porównaniu z innymi inhibitorami w mniejszym stopniu wywołuje cuSCC, a większe stężenie leku jest znacznie lepiej tolerowane. Działania niepożądane związane z paradoksalną aktywacją ERK są częstsze w przypadku terapii wemurafenibem (18-19%) i dabrafenibem (6-10%)w porównaniu z enkorafenibem (4%)8

Jak dotąd nie przeprowadzono badania klinicznego porównującego bezpośrednio działania i profilu bezpieczeństwa wemurafenibu/kobimetynibu, dabrafenibu/trametynibu oraz enkorafenibu/binimetynibu, a porównanie pośrednie stosowanych kombinacji między badaniami klinicznymi ma ograniczoną wartość.

Analizę wyników badań III fazy, w której porównywano podstawowe parametry bezpieczeństwa dla dabrafenibu/trametynibu (COMBI-v), wemurafenibu/kobimetynibu (coBRIM )oraz enkorafenibu/binimetynibu (COLUMBUS) przedstawiono w tabeli 1. Co ważne, każde badanie obejmowało ramię porównawcze z wemurafenibem 960 mg stosowanym 2 razy dziennie.9 Chorzy włączeni do poszczególnych badań mieli podobną charakterystykę, jednak proporcja osób z wyjściową wartością aktywności LDH powyżej górnej granicy normy w badaniu coBRIM była wyższa niż w badaniu COMBI-v i COLUMBUS.91010

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych terapii skojarzonej, które wystąpiły w kluczowych badaniach klinicznych porównujących kombinacje BRAFi/MEKi z wemurafenibem.9

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kombinacja** | Dabrafenib+Trametynib | Wemurafenib+Kobimetynib | **Enkorafenib+Binimetynib** |
| **Data w momencie analizy** | 13.03.2015 | 30.09.2015 | 19.05.2016 |
| **Nazwa badania klinicznego** | COMBI-V | coBRIM | COLUMBUS cz1 |
| **Wszyscy chorzy leczonej populacji (analiza** **zgodna z zaplanowanym leczeniem****)** | 352 (350) | 247 (247) | 192 (192) |
| **Dobowa dawka leków (mg)** | 300+2 | 1920+60 | 450+90 |
| Stopień toksyczności wg CTC AE | wszystkie | 3-4 | wszystkie | 3-4 | wszystkie | 3-4 |
| **Powikłania skórne** |
| Wysypka | 84 (24.0) | 3 (0.9) | 101 (40.9) | 13 (5.3) | 27 (14.1) | 2 (1.0) |
| Wysypka plamisto-grudkowa | 13 (3.7) | 2 (0.6) | 38 (15.4) | 18 (7.3) | 3 (1.6) | 0 |
| Suchość skóry | 33 (9.4) | 0 | 38 (15.4) | 2 (0.8) | 27 (14.1) | 0 |
| Świąd | 36 (10.3) | 0 | 49 (19.8) | 3 (1.2) | 21 (10.9) | 1 (0.5) |
| Rumień | 35 (10.0) | 0 | 26 (10.5) | 0 | 13 (6.8) | 0 |
| Trądzikowe zapalenie skóry | 23 (3.6) | 0 | 34 (13.8) | 6 (2.4) | 6 (3.1) | 0 |
| Łysienie | 23 (6.6) | 0 | 41 (16.6) | 1 (0.4) | 26 (13.5) | 0 |
| Hiperkeratoza | 18 (5.1) | 0 | 25 (10.1) | 1 (0.4) | 27 (14.1) | 1 (0.5) |
| Rogowacenie dłoni i stóp | - | - | 5 (2.0) | 0 | 17 (8.9) | 0 |
| Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa | 14 (4.0) | 0 | 17 (6.9) | 0 | 13 (6.8) | 0 |
| Rogowacenie słoneczne | 5 (1.4) | 0 | 13 (5.3) | 8 (3.2) | - | - |
| Rogowacenie mieszkowe | 4 (1.1) | 0 | 9 (3.6) | 0 | 9 (4.7) | 0 |
| Nadwrażliwość na światło | 15 (4.3) | 0 | 84 (34.0) | 1 (0.4) | 8 (4.2) | 1 (0.5) |
| Oparzenie słoneczne | 3 (0.9) | 0 | 37 (15.0) | 2 (0.8) | 0 | 0 |
| Rak płaskonabłonkowy skóry | 5 (1.4) | 5 (1.4) | 10 (4.0) | 9 (3.6) | 5 (2.6) | 0 |
| Rogowiak kolczystokomórkowy | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 4 (1.6) | 3 (1.2) | 4 (2.1) | 0 |
| Brodawczak skóry | 8 (2.3) | 0 | 17 (6.9) | 0 | 12 (6.3) | 0 |
| Rak podstawnokomórkowy | 3 (0.9) | 2 (0.6) | 15 (6.1) | 14 (5.7) | 3 (1.6) | 0 |
| **Powikłania żołądkowo-jelitowe** |
| Biegunka | 120 (34.3) | 4 (1.1) | 150 (60.7) | 16 (6.5) | 70 (36.4) | 5 (2.6) |
| Nudności | 126 (36.0) | 1 (0.3) | 105 (42.5) | 3 (1.2) | 79 (41.1) | 3 (1.6) |
| Wymioty | 107 (30.6) | 4 (1.1) | 63 (25.5) | 4 (1.6) | 57 (29.7) | 3 (1.6) |
| Ból brzucha | 39 (11.1) | 1 (0.3) | 27 (10.9) | 1 (0.4) | 32 (16.7) | 5 (2.6) |
| Ból w nadbrzuszu | 33 (9.4) | - | 12 (4.9) | 0 | 23 (12.0) | 2 (1.0) |
| Zaparcia | 54 (15.4) | 0 | 27 (10.9) | 0 | 42 (21.9) | 0 |
| **Objawy ogólne** |
| Zmęczenie | 110 (31.4) | 4 (1.1) | 91 (36.8) | 11 (4.5) | 55 (28.6) | 4 (2.1 |
| Osłabienie | 61 (17.4) | 5 (1.4) | 47 (19.0) | 5 (2.0) | 35 (18.2) | 3 (1.6) |
| Gorączka | 193 (55.1) | 16 (4.6) | 71 (28.7) | 3 (1.2) | 35 (18.2) | 7 (3.6) |
| Obrzęki/obrzęki obwodowe | 48 (13.7) | 1 (0.3) | 34 (13.8) | 0 | 3 (1.6) | 0 |
| Ból głowy | 112 (32.0) | 4 (1.1) | 44 (13.8) | 1 (0.4) | 42 (21.8) | 3 (1.6) |
| Zawroty głowy | 34 (9.7) | 1 (0.3) | 15 (6.1) | 0 | 24 (12.5) | 3 (1.6) |
| **Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie leczenia BRAFi/MEKi** |
| Wzrost stężenia ALT | 49 (14.0) | 9 (2.6) | 65 (26.3) | 28 (11.3) | 21 (10.9) | 10 (5.2) |
| Wzrost stężenia AST | 42 (12.0) | 5 (1.4) | 60 (24.3) | 22 (8.9) | 16 (8.3) | 4 (2.1) |
| Wzrost stężenia GGTP | 38 (10.9) | 19 (5.4) | 54 (21.9) | 36 (14.6) | 29 (15.1) | 18 (9.4) |
| Wzrost stężenia ALP | 26 (7.4) | 7 (2.0) | 42 (17.0) | 12 (4.9) | 16 (8.3) | 1 (0.5) |
| Wzrost stężenia CPK | 10 (2.9) | 6 (1.7) | 87 (35.2) | 30 (12.1) | 44 (22.9) | 13 (6.8) |
| Wzrost stężenia kreatyniny | 15 (4.3) | 0 | 37 (15.0) | 3 (1.2) | 12 (6.3) | 2 (1.0) |
| Wzrost stężenia lipazy | - | - | 9 (3.6) | 8 (3.2) | 4 (2.1) | 3 (1.6) |
| Hiperglikemia | 17 (4.9) | 8 (3.2) | 8 (3.2) | 1 (0.4) | 9 (4.7) | 4 (2.1) |
| Hiponatremia | 16 (4.6) | 15 (4.3) | 13 (5.3) | 7 (2.8) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| Anemia | 26 (7.4) | 7 (2.0) | 39 (15.8) | 4 (1.6) | 29 (15.1) | 8 (4.2) |
| Neutropenia | 32 (9.1) | 17 (4.9) | 3 (1.2) | 0 | 5 (2.6) | 2 (1.0) |
| **Działania niepożądane związane z układem mięśniowo-szkieletowym** |
| Ból stawów | 93 (26.6) | 3 (0.9) | 94 (38.1) | 6 (2.4) | 49 (25.5) | 1 (0.5) |
| Ból kończyn | 45 (12.9) | 4 (1.1) | 29 (11.7) | 3 (1.2) | 21 (10.9) | 2 (1.0) |
| Ból mięśni | 66 (18.8) | 0 | 37 (15.0) | 4 (0.4) | 26 (13.5) | 0 |
| **Zdarzenia sercowo-naczyniowe** |
| Wydłużenie odstępu QT (EKG) | 5 (1.4) | 2 (0.6) | 11 (4.5) | 3 (1.2) | 0 | 0 |
| Spadek frakcji wyrzutowej | 29 (8.3) | 13 (3.7) | 29 (11.7) | 5 (2.0) | 11 (5.7) | 2 (1.0) |
| Nadciśnienie tętnicze | 103 (29.4) | 54 (15.4) | 39 (15.8) | 15 (6.1) | 21 (10.9) | 11 (5.7) |
| **Powikłania oczne** |
| Niewyraźne widzenia | 17 (4.9) | 0 | 28 (11.3) | 0 | 30 (15.6) | 0 |
| Centralna surowicza chorioretinopatia | 2 (0.6) | 0 | 32 (13.0) | 2 (0.8) | 5 (2.6) | 2 (1.0) |
| Odwarstwienie siatkówki | - | - | 22 (8.9) | 5 (2.0) | 15 (7.8) | 1 (0.5) |
| **Powikłania płucne** |
| Kaszel | 77 (22.0) | 0 | 23 (9.3) | 0 | 16 (8.3) | 1 (0.5) |
| Zapalenie płuc | 2 (0.6) | 0 | 6 (2.4) | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 3 (1.6) |
| Zator płucny | 7 (2.0) | 7 (2.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 6 (3.1) | 2 (1.0) |
| **Powikłania nerkopochodne** |
| Ostre uszkodzenie nerek | 4 (1.1) | 4 (1.1) | 7 (2.8) | 3 (1.2) | 3 (1.6) | 2 (1.0) |
| Odwodnienie | 15 (4.3) | 6 (1.7) | 11 (4.5) | 5 (2.0) | 11 (4.5) | 5 (2.0) |

Wyniki pierwszej części badania III fazy COLUMBUS pokazują, że enkorafenib i binimetynib w skojarzeniu wykazują korzystny profil skuteczności i tolerancji, o czym świadczy osiągnięcie wyższej mediany intensywności dawki przy dłuższej ekspozycji na leczenie. Do badania Columbus Łącznie zrandomizowano 577 chorych i 570, którzy otrzymali leczenie, zostało uwzględniinych w analizie profilu bezpieczeństwa. Chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 (192 – enkorafenib i binimetynib, 192 – enkorafenib w monoterapii, 186 – wemurafenib w monoterapii). Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie była najdłuższa w ramieniu, gdzie stosowano enkorafenib w kombinacji z binimetynibem i wynosiła 51 tygodni w porównaniu ze stosowaniem enkorafenibu w monoterapii (31 tygodni) i wemurafenibu w monoterapii (27 tygodni).11

Znajomość profilu bezpieczeństwa, charakterystycznych działań niepożądanych dla wybranych kombinacji oraz potencjalnego czasu ich wystąpienia od momentu wdrożenia terapii (Tab. 2) ma znaczenie w kontekście doboru i zoptymalizowania leczenia w poszczególnych grupach pacjentów.5 Najważniejsze działania niepożądane zaraportowane w badaniu rejestracyjnym Columbus były oceniane za pomocą kryterów CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events)* i zostały przedstawione Na rycinie 1.,



Ryc. 1 Wybrane zdarzenia niepożądane występujące u chorych (we wszystkich stopniach wg CTCAE) w dowolnej grupie badanej; COMBO450 (enkorafenib 450 mg raz na dobę plus binimetynib 45 mg dwa razy na dobę); ENCO300 (enkorafenib 300 mg raz na dobę); VEM (wemurafenib 960 mg dwa razy na dobę).5

Tabela 2 Działania niepożądane enkorafenibu i binimetynibu w badaniu COLUMBUS 5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Działanie niepożądane (niezależnie od stopnia toksyczności) | Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych w dniach (przedział czasowy) | Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (%) | Redukcja dawki (%) |
| Nudności | 29 (1-614) | 0 | 8 |
| Biegunka | 29 (1-534) | 1 | 4 |
| Centralna retinopatia surowicza | 38 (1-532) | 0 | 6 |
| Wymioty  | 57 (1-607) | 0 | 7 |
| Hiperkeratoza | 77 (1-408) | 0 | 2 |
| Nadwrażliwość na światło | 84 (1-677) | 0 | 1 |
| Gorączka | 85 (2-545) | <1 | 4 |
| Bóle stawów | 85 (1-708) | 0 | 2 |
| Dysfunkcja lewej komory | 109 (1-648) | 0 | 6 |

***Gorączka***

W badaniu COLUMBUS gorączkę raportowano znacznie częściej w trakcie leczenia wemurafenibem (u 30%). Enkorafenib w monoterapii oraz w skojarzeniu z binimetynibem również może być powodem wystąpienia gorączki ( w badaniu COLUMBUS odnotowano – odpowiedznio – u 16% i 18% chorych), ale raportowano ją znacznie później od momentu rozpoczęcia leczenia (mediana czasu do pierwszego wystąpienia 85 dni (1-560) (Tabela 2) w porównaniu z wemurafenibem – 19 dni (2-619). Zwykle u chorych leczonych enkorafenibem i binimetynibem to działanie niepożądane występowało w stopniu 1., ale rzadko było powodem redukcji dawki (4%) i przerwania leczenia (1 chory – <1%).5 Gorączka dla kombinacji enkorafenib i binimetynib była zwykle ograniczona do pojedynczego epizodu i rzadko nawracała (tylko u 5% pacjentów) w przeciwieństwie dla kombinacji dabrafenibem i trametynibem, gdzie pojawiała się znacznie częściej i miała częściej charakter nawrotowy.9 W badaniu COMBI-V w grupie chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem wystąpienie gorączki było najczęstszym powodem tymczasowego przerwania leczenia (30-32%), redukcji dawki (13-14%), czy też odstawienia leków (2-3%).129

***Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka):***

Częstość występowania nudności była podobna w trakcie leczenia enkorafenibem i binimetynibem – 41%, enkorafenibem w monoterapii (39%) i wemurafenibem w monoterapii (34%). W grupie leczonych z wykorzystaniem kombinacji odnotowano nudności w stopniu 1. u 24% chorych, w stopniu 2. u 15%, a w stopniu 3. u 2%.5

Wymioty były bardziej charakterystyczne w grupie leczonych enkorafenibem w skojarzeniu i w monoterapii (odpowiednio – 30% i 27%), a w grupie otrzymującej wemurafenib wymioty raportowano w 16% przypadków. W grupie otrzymującej enkorafenib w skojarzeniu z bibimetynibem u 18% wystąpiły wymioty w stopniu 1., u 10% w stopniu 2., a u 2% w stopniu 3.5

Biegunka dominowała u osób leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem (36%) oraz wemurafenibem w monoterapii (34%) , a dotyczyła tylko 14% otrzymujących enkorafenib w monoterapii. U chorych leczonych z udziałem kombinacji zwykle raportowano biegunkę w stopniu 1. (24%), a rzadziej w stopniu 2. (10%), 3 (2%) i 4. (0,5%).5

Powyższe działania niepożądane z przewodu pokarmowego wymagały modyfikacji dawki. W ramieniu z kombinacją u 8% chorych z nudnościami; 7% z wymiotami i 4% z biegunką, a u 1% biegunka była powodem zakończenia leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła w przypadku nudności 29 dni (1-614 dni), wymiotów 57 dni (1-607 dni), biegunki 29 dni (1-534 dni).5

***Bóle stawów***

Częstość występowania bólów stawów była niższa w przypadku enkorafenibu z binimetynibem (26%) enkorafenibu w monoterapii (44%) i wemurafenibu w monoterapii (46%). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 85 dni (1-708 dni), a ciężkie powikłania stawowe były rzadkie (w 3. stopniu dotyczyły 1%). Żaden chory nie wymagał zakończenia leczenia lub redukcji dawki leków z tego powodu.5

***Hiperkeratoza***

Częstość występowania rogowacenia była mniejsza w przypadku enkorafenibu i binimetynibu (23%) niż enkorafenibu w monoterapii (57%) lub wemurafenibu w monoterapii (49%). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 77 dni (1-408 dni). U 2% chorych wymagała redukcji dawki leków, ale u żadnego leczenie nie zostało przerwane z tego powodu. 5

***Nadwrażliwość na światło***

Częstość występowania nadwrażliwości na światło w badaniu COLUMBUS była niższa w przypadku enkorafenibu i binimetynibu (5%) oraz enkorafenibu (4%) w porównaniu do wemurafenibu (30%). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 84 dni (1-677 dni). U żadnego chorego nie przerwano leczenia z tego powodu, ale 1 wymagał redukcji dawki w grupie leczonej w sposób skojarzony.59 Dla porównania nadwrażliwość na światło dla wemurafenibu i kobimetynibu była często nawracająca i długotrwała co niewątpliwie ma związek z profilem farmakokinetycznym leków.13

***Centralna retinopatia surowicza***

Centralna retinopatia surowicza w badaniu COLUMBUS była częstsza u osób leczonych enkorafenibem i binimetynibem (20%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi enkorafenib (2%) lub wemurafenib w monoterapii (2%). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 38 dni (1-532 dni). U chorych otrzymujących leki w kombinacji zdarzenia niepożądane w stopniu 1. (postać bezobjawowa) występowały u 12% osób, w stopniu 2. u 5%, a w stopniu 3. u 3%. U 6% chorych leczonych enkorafenibem i binimetynibem leczenie wymagało okresowej przerwy, a następnie redukcji dawki, jednak u nikogo nie zakończono leczenia z tego powodu.5 Zwykle centralna retinopatia surowicza była odwracalnym działaniem niepożądanym. Większość chorych, u których się rozwinęła nie wymagali interwencji farmakologicznej, jednak stosowane miejscowo niesteroidowe środki przeciwzapalne lub inhibitory anhydrazy węglanowej mogą być użyteczne w leczeniu objawowym.9

***Dysfunkcja lewej komory (LVD) i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe***

Dysfunkcja lewej komory w badaniu COLUMBUS była częściej raportowana dla enkorafenibu i binimetynibu (8%) niż dla enkorafenibu w monoterapii (2%) lub wemurafenibu w monoterapii (1%). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia terapii skojarzonej do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 109 dni (1-648 dni). U 6% chorych otrzymujących leczenie skojarzone wymagało okresowej przerwy terapii z następową redukcją dawki, ale u nikogo nie zakończono leczenia z tego powodu. Dysfunkcja lewej komory była zwykle odwracalna. 5

Za wydłużenie odstępu QT w trakcie leczenia kombinacją zwykle odpowiadają BRAFi – zjawisko było obserwowane u 3-7% chorych leczonych wemurafenibem w monoterapii i u 2% leczonych wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem. Wydłużenia odstępu QT na taką skalę nie obserwowano w takcie terapii dabrafenibem lub enkorafenibem, co ma związek z budową chemiczną – leki te zawierają dodatkowy fluorowany pierścień fenylowy. Warto zwrócić uwagę, że wpływ na wydłużenie odstępu QT mogą mieć zaburzenia wodno-elektrolitowe (np. w przebiegu biegunki lub stosowania innych leków np. inhibitorów pompy protonowej i fluorochinolonów). Ważne, aby EKG było oceniane przed rozpoczęciem leczenia, następnie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące terapii inhibitorami, a następnie co 12 tygodni. Leczenie należy wstrzymać, gdy QTc osiągnie wartość >500ms lub wzrośnie o >60ms w stosunku do wartości wyjściowej.9

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory stopnia ≥3 wg CTCAE . (tj. gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosi <40% lub nastąpił jej spadek o > 20% w stosunku do wartości wyjściowej) obserwowano u 4% chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem ; 2% leczonych wemurafenibem i kobimetynibem i 1% leczonych enkorafenibem i binimetynibem. Należy ostrożnie kwalifikować chorych do leczenia inhibitorami BRAF i MEK z wywiadem chorób sercowo naczyniowych, a w trakcie leczenia należy monitorować frakcję wyrzutową lewej komory, poziom troponiny, NT-proBNP oraz CPK. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej o >10% jest powodem do wstrzymania leczenia, a >20% do jego zakończenia. U chorych z objawami można rozważyć włącznie beta-blokera. 9

Nadciśnienie tętnicze także może być spowodowane przez BRAFi i MEKi. W trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem ten problem dotyczy 29% chorych, wemurafenibem i kobimetynibem 16%, a enkorafenibem i binimetynibem 11%. W takiej sytuacji należy wdrożyć leczenie hipotensyjne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.9

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku klinicznie istotnych działań niepożądanych terapii BRAFi + MEKi przedstawiono w tabeli nr 3.9

Tabela 2 Zalecenia postępowania w przypadku wybranych działań niepożądanych terapii BRAFi MEKi9

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Działania niepożądane | **Stopień 1.** | **Stopień 2.** | **Stopień 3.** | **Stopień 4.** |
| **Powikłania dermatologiczne** |
| *Wysypka* | Kremy nawilżające, kontynuacja leczenia inhibitorami | Miejscowo kortykosteroidy (gdy wysypka plamisto-grudkowa), miejscowo antybiotyki (gdy wysypka grudkowa), kontynuacja leczenia inhibitorami | Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów | Zakończnie leczenia, hospitalizacja, gdy np. Zespół Stevensa-Hohnsona, toksyczna nekroliza naskórka |
| *Nadwrażliwość na światło* | Edukacja pacjenta, kremy ochronne UV50, ochrona przed słońcem, glikokortykosteroidy miejscowo; kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1 | Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów | Konsultacja dermatologiczna, rozważane zakończenie leczenia |
| *Rogowacenie dłoni i stóp* | Edukacja pacjenta, maści mocznikowe, miejscowo glikokortykosteroidy; kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1 | Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów; rozważane zakończenie leczenia | Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 4 |
| **Powikłania żołądkowo-jelitowe** |
| *Bieguna* | Loperamid/oktreotyd; kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1, zalecana redukcja dawki inhibitorów | Jak w stopniu 1, konieczna redukcja dawki inhibitorów | rozważane zakończenie leczenia |
| *Nudności i wymioty* | Profilaktyka farmakologiczna (dostępne leki przeciwwymiotne, kortykosteroidy); kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1, do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Jak w stopniu 1, konieczna redukcja dawki inhibitorów | rozważane zakończenie leczenia |
| *Hepatotoksyczność* | kontynuacja leczenia inhibitorami | do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Zalecana konsultacja hepatologa; konieczna redukcja dawki inhibitorów | rozważane zakończenie leczenia |
| **Objawy ogólne** |
| *Gorączka* | Leki przeciwgorączkowe, kortykosteroidy, przerwa w leczeniu inhibitorami, gdzy gorączka >38,5stC | Jak w stopniu 1, zalecana redukcja dawki inhibitorów zwłaszcza w przypadku gorączki nawotowej | konieczna redukcja dawki inhibitorów | rozważane zakończenie leczenia |
| **Działania niepożądane związane z układem mięśniowo-szkieletowym** |
| *Bóle stawów* | NLPZ, kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1, do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja reumatologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów; rozważane zakończenie leczenia | Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 4 |
| *Bóle mięśni* | kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1, do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja reumatologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów; rozważane zakończenie leczenia | Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 4 |
| **Powikłania sercowo-naczyniowe** |
| *Nadciśnienie tętnicze* | Samokontrola, leczenie hipotensyjne zgodne z obowiązującymi standardami; kontynuacja leczenia inhibitorami | Jak w stopniu 1, do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Jak w stopniu 1, konieczna redukcja dawki inhibitorów | rozważane zakończenie leczenia |
| *Dysfunkcja lewej komory* | Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 1 | Konsultacja kardiologa; do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja kardiologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów lub zakończenie leczenia | Konsultacja kardiologa, zakończenie leczenia inhibitorami |
| *Wydłużenie odstępu QT* | Modyfikacja leczenia kardiologicznego, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, kontynuacja leczenia inhibitorami | Konsultacja kardiologa; do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja kardiologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów lub zakończenie leczenia | Konsultacja kardiologa, zakończenie leczenia inhibitorami |
| **Powikłania oczne** |
| *Centralna retinopatia surowicza* | kontynuacja leczenia inhibitorami | do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja okulisty, konieczna redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja okulisty, rozważane zakończenie leczenia |
| **Powikłania nerkopochodne** |
| *Ostre uszkodzenie nerek ze wzrostem kreatyniny* | kontynuacja leczenia inhibitorami | Nawodnienie, wykluczenie innych przyczyn, do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja nefrologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja nefrologa, zakończenie leczenia inhibitorami |
| **Powikłania płucne** |
| *Zapalenie płuc* | kontynuacja leczenia inhibitorami | Jeśli objawowe kortykosteroidy; do rozważenia redukcja dawki inhibitorów | Konsultacja pulmonologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów lub zakończenie leczenia | Konsultacja pulmonologa,, zakończenie leczenia inhibitorami |

Piśmiennictwo:

1. Colombino, M.; Capone, M.; Lissia, A.; Cossu, A.; Rubino, C.; De Giorgi, V.; Massi, D.; Fonsatti, E.; Staibano, S.; Nappi O. et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:2522–2529.

2. Hamid O, Cowey CL, Faries M, Carvajal RD. cancers E ffi cacy , Safety , and Tolerability of Approved. 2019:1-14.

3. Larkin, J.; Ascierto, P.A.; Dreno, B.; Atkinson, V.; Liszkay, G.; Maio, M.; Mandala, M.; Demidov L., Stroyakovskiy, D.; Thomas L. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;131:1867–1876.

4. Delord J-P, Robert C, Nyakas M et al. Phase I Dose-Escalation Encorafenib, and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Melanoma, (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5339–48.

5. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. ScienceDirect Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study : incidence , course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119(July):97-106. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.016

6. Delord JP, Robert C, Nyakas M et al. Phase I dose-escalation and -expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF- mutant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(18):5339-5348.

7. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(2):125-133. doi:10.1097/CCO.0000000000000426

8. Adelmann CH, Ching G, Du L, et al. Comparative profiles of BRAF inhibitors: the paradox index as a predictor of clinical toxicity. *Oncotarget*. 2016;7(21). www.impactjournals.com/oncotarget.

9. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF / MEK inhibitor combinations : adverse event evaluation and management. 2019;(Part I). doi:10.1136/esmoopen-2019-000491

10. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B et al. Cobimetinib com- bined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant mela- noma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-1260.

11. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315-1327.

12. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation- positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-. *Lancet Oncol*. 2015;Oct;16(13):1389-1398.

13. Dreno B, Ribas A, Larkin J et al. Incidence, course, and manage- ment of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1137-44.