

Paulina Jagodzińska-Mucha, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

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

Encorafenib in combination with binimetinib — a new therapeutic option with a favorable safety profile in the treatment of patients with advanced *BRAF* mutation-positive melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jagodzińska-Mucha P, Rutkowski P. Encorafenib in combination with binimetinib — a new therapeutic option with a favorable safety profile in the treatment of patients with advanced *BRAF* mutation-positive melanoma. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2019.0038.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paulina Jagodzińska-Mucha
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: paulina.jagodzinska@onet.eu

STRESZCZENIE

Wyniki badania III fazy (Columbus) były powodem rejestracji encorafenibu i binimetynibu, jako trzeciej kombinacji BRAFi i MEKi do leczenia czerniaka w stadium rozsiewu z potwierdzoną mutacją *BRAF V600*. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla chorych, którzy otrzymali to leczenie, wyniosła 14,9 miesiąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) — 33,6 miesiąca. Leki te zostały zarejestrowane w 2018 roku w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Unikalny profil farmakokinetyczny tej terapii przekłada się na zmniejszenie toksyczności w porównaniu z dotychczas dostępnymi kombinacjami (dabrafenib/trametynin lub wemurafenib/kobimetynib). Wiedza dotycząca działań niepożądanych wybranych leków ma znaczenie w kontekście zoptymalizowania i zindywidualizowania leczenia.

Słowa kluczowe: encorafenib, binimetynib, *BRAF*, czerniak, zdarzenia niepożądane, bezpieczeństwo leczenia

ABSTRACT

Encorafenib and binimetinib were registered in 2018 for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF V600* mutation. The results of the phase III study (Columbus) are very promising. Median PFS for patients who have received this treatment was 14.9 months, and the median OS was 33.6 months. The reduction of toxicity is the reason for the unique pharmacokinetic profile of this therapy. Knowledge about the adverse events is important in the context of optimizing and individualizing treatment.

Key words: encorafenib, binimetinib, *BRAF*, melanoma, adverse events, safety of treatment

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 2: 112-120

U około 50% chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu wykrywana jest mutacja genu *BRAF*, która najczęściej dotyczy eksonu 15. (ponad 95% przypadków). Powoduje ona aktywację kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), co prowadzi do rozwoju i postępu czerniaka [1]. Wprowadzenie inhibitorów *BRAF* (BRAFi) — wemurafenibu w 2011 roku i dabrafenibu w 2012

roku — doprowadziło do znacznej poprawy w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu ze stosowaną wówczas chemioterapią opartą na dakarbazynie [2].

Korzyści z BRAFi stosowanych w monoterapii są jednak ograniczone, głównie z powodu oporności pojawiającej się poprzez reaktywację szlaku MAPK.

Podwójne hamowanie szlaku MAPK poprzez zastosowanie terapii skojarzonej opartej na BRAFi oraz MEKi — inhibitorach MEK (*mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase*) — pozwoliło na poprawę dotychczasowych wyników leczenia przy zmniejszonej jego toksyczności [3]. Do standardowych metod leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka zalicza się trzy skojarzenia BRAFi/MEKi (wemurafenib/kobimetynib, dabrafenib/trametynib oraz enkorafenib/binimetynib) [4]. Dwa pierwsze spośród nich cechują się porównywalną skutecznością w kontekście wyników leczenia, z medianą PFS około 12 miesięcy i medianą OS około 24 miesięcy. Wymienione leki różnią się profilami bezpieczeństwa i działaniami niepożądanymi. Na przykład gorączkę obserwowano u 51–53% chorych leczonych dabrafenibem/trametynibem i była to główna przyczyna przerwy w terapii (30–32%) lub redukcji dawki (13–14%). Z kolei najsilniejsze działanie światłoczułujące odnotowano w grupie chorych leczonych wemurafenibem/kobimetynibem (48%) [2, 5].

Na podstawie wyników badania III fazy (COLUMBUS) do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w 2018 roku zostało zarejestrowane trzecie skojarzenie — enkorafenib/binimetynib. Mediana PFS dla chorych, którzy otrzymali to leczenie, wyniosła 14,9 miesiąca, a mediana OS — 33,6 miesiąca [5]. Działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu były raportowane w tej grupie rzadziej w porównaniu z chorymi, którzy byli leczeni dabrafenibem/trametynibem lub wemurafenibem/kobimetynibem [2, 5].

Wykazano, że enkorafenib charakteryzuje się długim okresem półtrwania (> 30 godzin) w porównaniu z dabrafenibem (2 godziny) lub wemurafenibem (0,5 godziny). Ponadto IC₅₀ (połowa maksymalnego stężenia hamującego; *half-maximal inhibitory concentration*) wynosi w większości linii komórkowych czerniaka 40 nmol/l lub mniej. Dla porównania, do zahamowania proliferacji w większości linii komórkowych niezbędne jest wyższe stężenie dabrafenibu (< 100 nmol/l) i o wiele wyższe wemurafenibu (< 1 μmol/l), co może się przełożyć na zwiększoną skuteczność leczenia enkorafenibem przy równoczesnej redukcji toksyczności [4, 6].

Jednym z poważniejszych działań niepożądanych po zastosowaniu w monoterapii BRAFi jest indukcja nowotworów wtórnych — najczęściej dochodzi do rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC, *cutaneous squamous-cell carcinoma*). Wiąże się to z paradoksalną aktywacją ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) lub hiperaktywacją sygnalizacji ERK przez BRAFi w komórkach bez obecności mutacji *BRAF* (*BRAF wild-type cells*). Wskaźnik indukcji cuSCC jest bardzo różnicowany w zależności od zastosowanego BRAFi, ponieważ aktywacja ERK i czas aktywacji są unikalne dla każdego leku z tej grupy [6].

W 2016 roku, w dwutygodniku „Oncotarget”, opublikowano wyniki badań, które w MD Anderson Cancer Center na Uniwersytecie Teksańskim przeprowadzili Adelmann i wsp., porównujących zakresy stężeń BRAFi [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%) niż w przypadku leczenia enkorafenibem (4%) [7].

Jak dotąd nie przeprowadzono badania klinicznego porównującego bezpośrednio działanie i profil bezpieczeństwa wemurafenibu/kobimetynibu, dabrafenibu/trametynibu oraz enkorafenibu/binimetynibu, a porównanie pośrednie stosowanych skojarzeń 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 w dawce 960 mg stosowanym 2 razy dziennie [8]. Charakterystyka chorych włączonych do poszczególnych badań była podobna, jednak proporcja osób z wyjściową wartością aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) powyżej górnej granicy normy była wyższa w badaniu coBRIM niż w badaniach COMBI-v i COLUMBUS [8, 9].

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 w analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono 570 spośród nich, którzy otrzymali leczenie. Chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 (192 — enkorafenib i binimetynib, 192 — enkorafenib w monoterapii, 186 — wemurafenib w monoterapii). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie była najdłuższa w ramieniu, w którym stosowano enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem (51 tygodni), w porównaniu ze stosowaniem enkorafenibu w monoterapii (31 tygodni) i wemurafenibu w monoterapii (27 tygodni) [10].

Znajomość profilu bezpieczeństwa, charakterystycznych działań niepożądanych wybranych skojarzeń oraz potencjalnego czasu ich wystąpienia od momentu wdrożenia terapii (tab. 2) ma znaczenie w kontekście doboru i zoptymalizowania leczenia w poszczególnych grupach

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych terapii skojarzonej, które wystąpiły w kluczowych badaniach klinicznych porównujących kombinacje BRAFi/MEKi z wemurafenibem [8]

Skojarzenie	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 cz. 1	
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 CTCAE	Wszystkie	3.–4.	Wszystkie	3.–4.	Wszystkie	3.–4.
Powikłania skórne [n (%)]						
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 [n (%)]						
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 [n (%)]						
Zmęczenie	110 (31,4)	4 (1,1)	91 (36,8)	11 (4,5)	55 (28,6)	4 (2,1)
Oslabienie	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 [n (%)]						
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)

→

Tabela 1 cd. Częstość działań niepożądanych terapii skojarzonej, które wystąpiły w kluczowych badaniach klinicznych porównujących kombinacje BRAFi/MEKi z wemurafenibem [8]

Skojarzenie	Dabrafenib + trametynib		Wemurafenib + kobimetynib		Enkorafenib + binimetynib	
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)
Niedokrwiłość	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 [n (%)]						
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 [n (%)]						
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 [n (%)]						
Niewyraźne widzenie	17 (4,9)	0	28 (11,3)	0	30 (15,6)	0
Centralna surowicza retinopatia	2 (0,6)	0	32 (13,0)	2 (0,8)	5 (2,6)	2 (1,0)
Odwartwienie siatkówki	–	–	22 (8,9)	5 (2,0)	15 (7,8)	1 (0,5)
Powikłania płucne [n (%)]						
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 płuczny	7 (2,0)	7 (2,0)	2 (0,8)	2 (0,8)	6 (3,1)	2 (1,0)
Powikłania nerkopochodne [n (%)]						
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)

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ALT (*alanine transaminase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate transaminase*) — aminotransferaza asparaginianowa; GGTP — *gamma glutamylotranspeptydaza*; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza fosfokreatynowa; EKG — badanie elektrokardiograficzne

chorych [5]. Najważniejsze działania niepożądane raportowane w badaniu rejestracyjnym Columbus były oceniane za pomocą kryteriów CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i zostały przedstawione na rycinie 1.

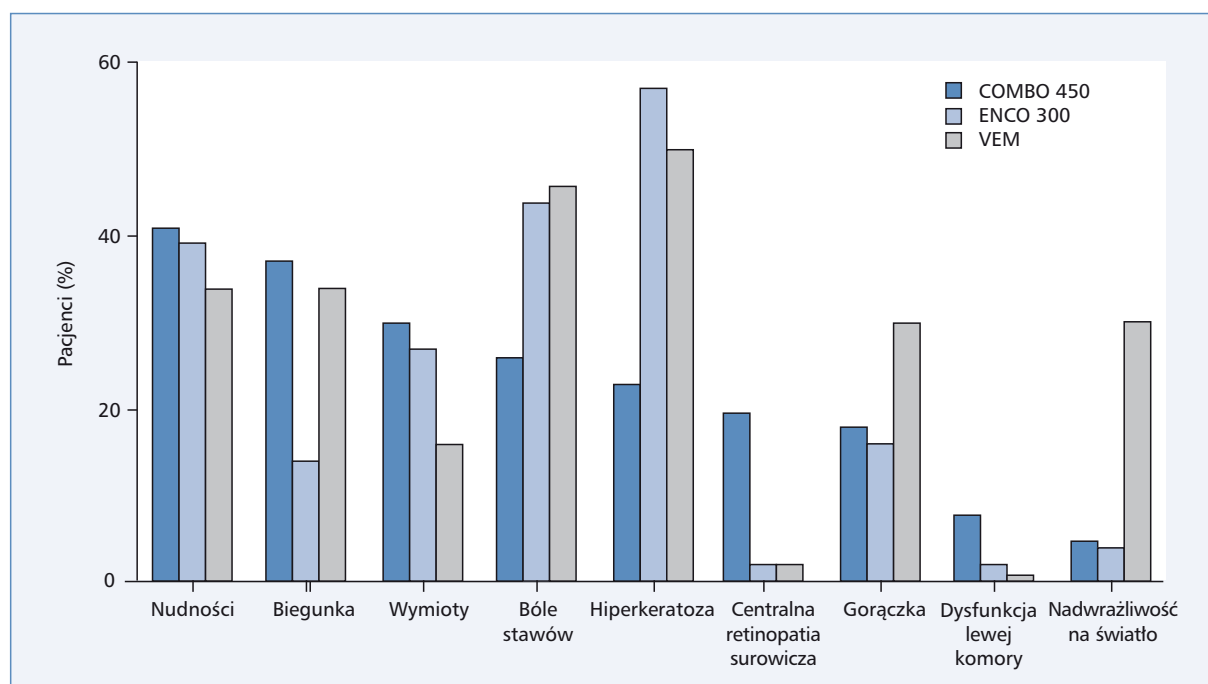
Gorączka

W badaniu COLUMBUS gorączkę raportowano znacznie częściej w trakcie leczenia wemurafenibem (30%). Enkorafenib w monoterapii oraz w skojarzeniu z binimetynibem również może być powodem wystąpienia gorączki (w badaniu COLUMBUS odnotowano ją — odpowiednio — u 16% i 18% chorych), ale rapor-

owano ją znacznie później od momentu rozpoczęcia leczenia [mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 85 dni (1–560)] (tab. 2) w porównaniu z wemurafenibem [19 dni (2–619)]. U chorych leczonych enkorafenibem i binimetynibem to działanie niepożądane występowało zwykle w stopniu 1., ale rzadko było powodem redukcji dawki (4%) i przerwania leczenia (1 chory: < 1%) [5]. Gorączka w przypadku skojarzenia enkorafenibu i binimetynibu była zwykle ograniczona do pojedynczego epizodu i rzadko nawracała (tylko u 5% chorych), w przeciwieństwie do skojarzenia dabrafenibu i trametynibu, w przypadku którego pojawiała się znacznie częściej i częściej miała charakter nawrotowy [8]. W badaniu COMBI-V w grupie chorych leczonych

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 surowicza retinopatia	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



Rycina 1. Wybrane zdarzenia niepożądane występujące u chorych (we wszystkich stopniach wg CTCAE) w dowolnej grupie badanej: COMBO 450 (enkorafenib 450 mg raz na dobę plus binimetynib 45 mg 2 razy na dobę); ENCO 300 (enkorafenib 300 mg raz na dobę); VEM (wemurafenib 960 mg 2 razy na dobę) [5]

dabrafenibem i trametynibem wystąpienie gorączki było najczęstszym powodem tymczasowego przerwania leczenia (30–32%), redukcji dawki (13–14%) czy też odstawienia leków (2–3%) [8, 11].

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 chorych leczonych z wykorzystaniem skojarzenia leków nudności w stopniu 1. odnotowano 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 leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem 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% osób otrzymujących enkorafenib w monoterapii. U chorych leczonych przy zastosowaniu skojarzenia leków zwykle raportowano biegunkę w stopniu 1. (24%), a rzadziej w stopniu 2. (10%), 3. (2%) i 4. (0,5%) [5].

Wymienione objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wymagały modyfikacji dawki w ramieniu ze skojarzeniem u 8% chorych z nudnościami, 7% z wymiotami i 4% z biegunką; 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), w przypadku wymiotów 57 dni (1–607 dni), a w przypadku biegunki 29 dni (1–534 dni) [5].

Bóle stawów

Częstość występowania bólów stawów była niższa w przypadku enkorafenibu z binimetynibem (26%) niż 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% chorych). 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 konieczna była redukcja dawki leków, ale u żadnego leczenia 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 odniesieniu 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 w grupie leczonej w sposób skojarzony wymagał redukcji dawki [5, 8]. Dla porównania, nadwrażliwość na światło w przypadku wemurafenibu i kobimetynibu miała często charakter nawracający

i długotrwały, co niewątpliwie ma związek z profilem farmakokinetycznym leków [12].

Centralna surowicza retinopatia

Centralna surowicza retinopatia 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). Spośród chorych otrzymujących leki w skojarzeniu zdarzenia niepożądane w stopniu 1. (postać bezobjawowa) występowały u 12%, 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 surowicza retinopatia stanowiła odwracalny objaw niepożądany. Większość chorych, u których doszło do jej rozwoju, nie wymagała interwencji farmakologicznej, jednak w leczeniu objawowym mogą być użyteczne stosowane miejscowo niesteroidowe środki przeciwzapalne lub inhibitory anhidrazy węglanowej [8].

Dysfunkcja lewej komory 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). Spośród chorych otrzymujących leczenie skojarzone 6% wymagało okresowej przerwy w terapii z następczą 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 skojarzeniem leków zwykle odpowiadają BRAFi — zjawisko to 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 zaobserwowano w trakcie terapii dabrafenibem lub enkorafenibem, co ma związek z ich 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 elektro-

Tabela 3. Zalecenia postępowania w przypadku wybranych działań niepożądanych terapii BRAFi oraz MEKi [8]

Działania niepożądane	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Powikłania dermatologiczne				
Wysypka	Kremy nawilżające, kontynuacja leczenia inhibitorami	Miejscowo kortykosteroidy (jeśli wysypka plamisto-grudkowa), miejscowo antybiotyki (jeśli wysypka grudkowa), kontynuacja leczenia inhibitorami	Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów	Zakończenie leczenia, hospitalizacja, gdy wystąpi np. zespół Stevensa–Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
Nadwrażliwość na światło	Edukacja chorego, kremy ochronne UV50, ochrona przed słońcem, kortykosteroidy miejscowo, kontynuacja leczenia inhibitorami	Jak w stopniu 1.	Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów	Konsultacja dermatologiczna, rozważenie zakończenia leczenia
Rogowacenie dłoni i stóp	Edukacja chorego, maści mocznikowe, miejscowo kortykosteroidy, kontynuacja leczenia inhibitorami	Jak w stopniu 1.	Konsultacja dermatologiczna, redukcja dawek inhibitorów, rozważenie zakończenia leczenia	Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 4.
Powikłania żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	Loperamid/oktreotyd, kontynuacja leczenia inhibitorami	Jak w stopniu 1., zalecana redukcja dawki inhibitorów	Jak w stopniu 1., konieczna redukcja dawki inhibitorów	Rozważenie zakończenia 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	Rozważenie zakończenia leczenia
Hepatotoksyczność	Kontynuacja leczenia inhibitorami	Do rozważenia redukcja dawki inhibitorów	Zalecana konsultacja hepatologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów	Rozważenie zakończenia leczenia
Objawy ogólne				
Gorączka	Leki przeciwgorączkowe, kortykosteroidy, przerwa w leczeniu inhibitorami, jeśli gorączka > 38,5°C	Jak w stopniu 1., zalecana redukcja dawki inhibitorów, zwłaszcza w przypadku gorączki nawrotowej	Konieczna redukcja dawki inhibitorów	Rozważenie zakończenia leczenia
Działania niepożądane związane z układem mięśniowo-szkieletowym				
Bóle stawów	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kontynuacja leczenia inhibitorami	Jak w stopniu 1., do rozważenia redukcja dawki inhibitorów	Konsultacja reumatologa, konieczna redukcja dawki inhibitorów, rozważenie zakończenia 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, rozważenie zakończenia leczenia	Nie raportowano tego działania niepożądanego w stopniu 4.

→

Tabela 3 cd. Zalecenia postępowania w przypadku wybranych działań niepożądanych terapii BRAFi oraz MEKi [8]

Działania niepożądane	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 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	Rozważenie zakończenia 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 surowiczka retinopatia	Kontynuacja leczenia inhibitorami	Do rozważenia redukcja dawki inhibitorów	Konsultacja okulisty, konieczna redukcja dawki inhibitorów	Konsultacja okulisty, rozważenie zakończenia leczenia
Powikłania nerkopochodne				
Ostre uszkodzenie nerek ze wzrostem stężenia 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

kardiogram był oceniany przed rozpoczęciem leczenia, później co miesiąc — przez pierwsze 3 miesiące terapii inhibitorami, a następnie co 12 tygodni. Leczenie należy wstrzymać, gdy QTc osiągnie wartość > 500 ms lub wzrosnie o > 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej [8].

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. Chorych z wywiadem chorób układu sercowo-naczyniowego należy ostrożnie kwalifikować do leczenia BRAFi i MEKi, a w trakcie leczenia trzeba monitorować frakcję wyrzutową lewej komory, stężenia troponiny, N-końco-

wego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz kinazy fosfokreatynowej. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej o $> 10\%$ jest powodem do wstrzymania leczenia, a $> 20\%$ — do jego zakończenia. U chorych z objawami można rozważyć włącznie beta-adrenolityku [8].

Nadciśnienie tętnicze także może być spowodowane przez BRAFi i MEKi. W trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem ten problem dotyczył 29% chorych, wemurafenibem i kobimetynibem — 16%, a enkorafenibem i binimetynibem — 11%. W takiej sytuacji należy wdrożyć leczenie hipotensyjne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [8].

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych terapii BRAFi + MEKi przedstawiono w tabeli 3 [8].

Piśmiennictwo

1. Colombino M, Capone M, Lissia A, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20): 2522–2529, doi: [10.1200/JCO.2011.41.2452](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.2452), indexed in Pubmed: [22614978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614978/).
2. Hamid O, Cowey CL, Offner M, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11), doi: [10.3390/cancers11111642](https://doi.org/10.3390/cancers11111642), indexed in Pubmed: [31653096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653096/).
3. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20): 1867–1876, doi: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868), indexed in Pubmed: [25265494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265494/).
4. Delord JP, Robert C, Nyakas M, et al. Phase I dose-escalation and -expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic-mutant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(18): 5339–5348, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2923](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2923), indexed in Pubmed: [28611198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611198/).
5. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019; 119: 97–106, doi: [10.1016/j.ejca.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.016), indexed in Pubmed: [31437754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437754/).
6. 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](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000426), indexed in Pubmed: [29356698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356698/).
7. Adelman 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): 30453–30460, doi: [10.18632/oncotarget.8351](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8351), indexed in Pubmed: [27028853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028853/).
8. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019; 4(3): e000491, doi: [10.1136/esmo-open-2019-000491](https://doi.org/10.1136/esmo-open-2019-000491), indexed in Pubmed: [31231568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231568/).
9. Ascierto P, McArthur G, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30122-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30122-x).
10. 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2), indexed in Pubmed: [30219628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219628/).
11. 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-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1389–1398, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00087-X), indexed in Pubmed: [26433819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433819/).
12. Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017; 28(5): 1137–1144, doi: [10.1093/annonc/mdx040](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx040), indexed in Pubmed: [28444112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444112/).