

Katarzyna Kozak, Piotr Rutkowski

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

Dlaczego potrzebujemy nowej kombinacji leków ukierunkowanych molekularnie — enkorafenibu z binimetynibem — w zaawansowanym czerniaku z mutacją *BRAF*?

Why do we need a new BRAF-MEK inhibitor combination in melanoma?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kozak K, Rutkowski P. Why do we need a new BRAF-MEK inhibitor combination in melanoma? *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0054.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Kozak
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 22 546 21 84, faks: 22 643 93 75
e-mail: wiater.katarzyna@gmail.com

STRESZCZENIE

Mimo rosnącego wpływu immunoterapii kombinacja inhibitorów BRAF/MEK nadal odgrywa dużą rolę w leczeniu chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka z obecną mutacją *BRAF*. Enkorafenib w połączeniu z binimetynibem stanowi trzecią już zarejestrowaną kombinację inhibitorów BRAF/MEK. Wyniki badania III fazy wskazują zarówno na wysoką aktywność przeciwnowotworową, jak i dobrą tolerancję tych leków. W porównaniu z pozostałymi kombinacjami (dabrafenib i trametynib, wemurafenib i kobimetynib) znacznie rzadziej obserwowane są fototoksyczność oraz gorączkę. Obecnie trwają badania nad kojarzeniem enkorafenibu i binimetynibu z immunoterapią oraz innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie w celu przełamania oporności na inhibitory BRAF/MEK.

Słowa kluczowe: zaawansowany czerniak, mutacja *BRAF*, enkorafenib, binimetynib

ABSTRACT

Despite the increasing role of immunotherapy, BRAF/MEK inhibitor combinations have still a central role in the treatment of *BRAF* V600-mutant melanoma. Encorafenib-binimetinib is the third BRAF-MEK inhibitor combination approved for the metastatic melanoma with *BRAF* V600 mutation. Data from phase III trial demonstrated high antitumor efficacy and good tolerability of encorafenib-binimetinib. Compared to other combinations (dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib) the new combination showed favourable results in terms of the low rates of pyrexia and photosensitivity. Trials with triplet regimens that combine encorafenib-binimetinib with immunotherapy or a third targeted therapy in an effort to overcome mechanisms of resistance to BRAF/MEK inhibition are ongoing.

Key words: advanced melanoma, *BRAF* mutation, encorafenib, binimetinib

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 144–149

W ciągu ostatnich kilku lat leczenie chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* zmieniło się diametralnie nie tylko pod względem nowych opcji terapeutycznych, ale również pod względem liczby dostępnych leków. Terapie ukierunkowane molekularnie (dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem) oraz immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab, niwolumab z ipilimumabem) znacząco poprawiły przeżycia całkowite w tej grupie chorych [1–9].

Teraz do tej grupy dołącza obecnie zarejestrowane kolejne połączenie inhibitorów BRAF/MEK — enkorafenib z binimetynibem.

Enkorafenib, podobnie jak dabrafenib i wemurafenib, jest ATP-kompetytywnym inhibitorem kinazy *BRAF* V600. Różni się od pozostałych leków z tej grupy ponad 10-krotnie dłuższym okresem półtrwania dysocjacji (> 30 h), co skutkuje wydłużonym hamowaniem szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami

(MAPK, *mitogen activated protein kinase*) [10]. Wpływa to prawdopodobnie na jego większą aktywność przeciwnowotworową, przy jednoczesnej mniejszej paradoksalnej aktywacji szlaku MAPK w zdrowych tkankach, odpowiedzialnej za rozwój działań niepożądanych [10, 11]. Binimetynib jest z kolei selektywnym inhibitorem kinazy MEK1 i MEK2, będącej składową szlaku sygnałowego MAPK. Jego skuteczność była również oceniana u chorych na czerniaka z rzadką mutacją *NRAS* (badanie III fazy NEMO). Jednak wykazana poprawa przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) w porównaniu z dakarbazyną (mediana 2,8 vs. 1,5 miesiąca) była zbyt niska, by doprowadzić do rejestracji leku w tym wskazaniu [12].

Aktywność kombinacji enkorafenibu z binimetynibem u chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF* oceniono po raz pierwszy w badaniu fazy Ib/II. Do terapii w ramach II fazy wybrano dawki enkorafenibu 400, 450 lub 600 mg/d. i binimetynibu 90 mg/d. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 72–78% chorych, a mediana PFS wyniosła 11,3 miesiąca [13]. Te zachęcające wyniki przyczyniły się przeprowadzenia badania III fazy (COLUMBUS) porównującego skuteczność kombinacji enkorafenib + binimetynib z wemurafenibem i enkorafenibem w monoterapii. W pierwszej części tego badania chorych przydzielano w sposób losowy do jednego z trzech ramion w stosunku 1:1:1. W zależności od ramienia pacjenci otrzymywali: enkorafenib w dawce 300 mg/d., wemurafenib w dawce 1920 mg/d. lub enkorafenib w dawce 450 mg/d. z binimetynibem w dawce 90 mg/d. Do badania włączono 577 chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* bez wcześniejszego leczenia systemowego lub po jednej linii immunoterapii. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,6 miesiąca mediana PFS według niezależnej oceny wyniosła 14,9 miesiąca w ramieniu z enkorafenibem + binimetynibem [95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*): 11,0–18,5], 7,3 miesiąca w ramieniu z wemurafenibem (95% CI: 5,6–8,2) oraz 9,6 miesiąca (95% CI: 7,5–14,8) w ramieniu z enkorafenibem. Mediany PFS według oceny lokalnej były podobne. Iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) wyniósł 0,54 dla kombinacji w porównaniu z wemurafenibem ($p = 0,001$) oraz 0,75 dla kombinacji leków w porównaniu z enkorafenibem ($p = 0,051$) [14]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że jest to pierwsze badanie wykazujące różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów *BRAF* w monoterapii (enkorafenib vs. wemurafenib), co potwierdza wysoką specyficzność enkorafenibu w hamowaniu kinazy *BRAF*.

W październiku 2018 roku opublikowane zostały również dane dotyczące przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) chorych leczonych w ramach pierwszej części badania COLUMBUS [15]. Leczenie enkorafenibem w dawce 450 mg/d. w połączeniu z binimetynibem w dawce 90 mg/d. (COMBO450) zmniejszało ryzyko zgonu

w porównaniu z wemurafenibem w dawce 1920 mg/d. [HR 0,61 (95% CI: 0,47–0,79), $p < 0,001$]. Mediana OS wyniosła 33,6 miesiąca (95% CI: 24,4–39,2) dla chorych leczonych COMBO450 w porównaniu z 16,9 miesiąca (95% CI: 14,0–24,5) dla chorych otrzymujących wemurafenib. Odsetek 3-letnich OS dla kombinacji enkorafenibu z binimetynibem wyniósł 47%.

W drugiej części badania COLUMBUS porównywano monoterapię enkorafenibem w dawce 300 mg/d. z kombinacją enkorafenibu w dawce 300 mg/d. z binimetynibem w dawce 90 mg/d. (COMBO300). Mediana PFS dla kombinacji z enkorafenibem w dawce 300 mg wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,1–14,0) i była istotnie dłuższa w porównaniu z monoterapią enkorafenibem (HR 0,77, $p = 0,029$), ale krótsza w porównaniu z kombinacją COMBO450 [16]. Potwierdza to zależność między zastosowaną dawką enkorafenibu a skutecznością tego skojarzenia. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie wyników leczenia w ramach badania COLUMBUS, a w tabeli 2 — wyniki badań klinicznych z enkorafenibem i binimetynibem.

Większa skuteczność kombinacji leków idzie również w parze z lepszą tolerancją. U chorych otrzymujących enkorafenib z binimetynibem rzadziej obserwowano działania niepożądane 3. i 4. stopnia (kombinacja leków — 58%, wemurafenib — 63%, enkorafenib — 66%) oraz działania niepożądane wymagające przerw w terapii czy modyfikacji dawek. Maksymalna dawka enkorafenibu stosowanego w monoterapii, ustalona na podstawie wcześniejszych wyników badań, wynosi 300 mg/d. [10]. Dołączenie binimetynibu poprawiło tolerancję enkorafenibu na tyle, że dawkę enkorafenibu stosowanego w kombinacji podwyższono do 450 mg/d., co przyczyniło się do wyższej skuteczności leczenia. Należy jednak o tym pamiętać przy modyfikacji leczenia i zredukować dawkę enkorafenibu do 300 mg/d. w przypadku przerwy w stosowaniu bądź odstawienia binimetynibu.

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących kombinację leków to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ok. 30–40%), wzrost aktywności kinazy kreatynowej (23%) oraz zmęczenie (29%). Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej niż w przypadku monoterapii, rzadsze były natomiast bóle mięśni i stawów, powikłania skórne (takie jak wysypka, hiperkeratoza, zespół ręka–stopa, reakcje nadwrażliwości na światło) oraz wypadanie włosów. Działania niepożądane związane specyficznie z hamowaniem MEK, takie jak wysiękowa retinopatia surowicza (20–23%) i zaburzenia czynności lewej komory serca (2%), występowały częściej przy leczeniu skojarzonym [14, 15].

Charakter działań niepożądanych jest podobny we wszystkich kombinacjach *BRAF*/MEK, różna jest tylko częstość ich występowania. Gorączka, będąca typowym działaniem niepożądanym dabrafenibu z trametynibem

Tabela 1. Podsumowanie wyników terapii w ramach protokołu COLUMBUS

	COMBO450 n = 192		COMBO300 n = 258		ENCO300 (części 1+ 2) n = 280		WEMURAFENIB n = 191	
	Ocena centralna	Ocena lokalna	Ocena centralna	Ocena lokalna	Ocena centralna	Ocena lokalna	Ocena centralna	Ocena lokalna
Mediana PFS (miesiące; 95% CI)	14,9 (11,0–18,5)	14,8 (10,4–18,4)	12,9 (10,1–14,0)	12,9 (10,9–14,8)	9,2 (7,4–11,0)	9,2 (7,4–11,1)	7,3 (5,6–8,2)	7,3 (5,7–8,5)
ORR (95% CI; %)	63 (56–70)	75 (68–81)	66 (60–72)	73 (67–78)	50 (44–56)	56 (50–62)	40 (33–48)	49 (42–57)
CR (%)	8	16	8	11	5	8	6	7
PR (%)	55	59	58	62	45	49	35	42
Mediana DOR (95% CI; miesiące)	16,6 (12,2–20,4)	16,2 (11,1–20,4)	12,7 (9,3–15,1)	13,1 (10,8–16,6)	12,9 (8,9–15,5)	13,0 (9,5–15,0)	12,3 (6,9–16,9)	8,4 (5,8–11,0)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; ORR (*overall response rate*) — całkowita odpowiedź na leczenie; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; DOR (*duration of response*) — długość czasu trwania odpowiedzi

Tabela 2. Podsumowanie badań klinicznych nad enkorafenibem i binimetynibem

Badanie (rok)	Schemat badania	Wyniki dotyczące skuteczności terapii	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii
Ascierto i wsp. (2013) [9]	Wieloośrodkowe badanie otwarte II fazy, BINI 45 mg 2 × dziennie u chorych na czerniaki z mutacją <i>NRAS</i> (n = 30) i <i>BRAF</i> (n = 41)	RR oceniany przez badaczy: 20% w grupie chorych z obecnością mutacji <i>NRAS</i> i <i>BRAF</i> (6/30 i 8/41 chorych) PR potwierdzone u tylko 3 i 2 chorych, bez CR SD u 13 (42%) chorych <i>NRAS</i> + i 13 (32%) chorych <i>BRAF</i> + Przeżycia: — mediana PFS dla <i>NRAS</i> + : 3,7 miesiąca (95% CI: 2,5–5,4) — mediana PFS dla <i>BRAF</i> + : 3,6 miesiąca (95% CI: 2,0–3,8)	Częste AE (<i>NRAS</i> + i <i>BRAF</i> +; n = 71): zapalenie skóry trądzikopodobne (46%), obrzęki obwodowe (34%), biegunka (32%), zwiększona aktywność CPK (28%), toksyczność oczna (18%) Stopień 3./4.: 4 (5,6%) chorych Zakończenie leczenia z powodu AE: 15 (21%) chorych Zmniejszenie dawki z powodu AE: 33 (46%) chorych
Dummer i wsp. (2017) NEMO [12]	Wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy, randomizacja 2:1: BINI 45 mg 2 × dziennie (n = 269) vs. DTIC 1000 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie (n = 133) u chorych na czerniaki z obecnością mutacji <i>NRAS</i>	Potwierdzone RR: 15,2% dla BINI (95% CI: 11,2–20,1) vs. 6,8% dla DTIC (95% CI: 3,1–12,5); p = 0,015 SD: 40,5% (BINI) vs. 17,3% (DTIC) Przeżycia: — mediana PFS: 2,8 miesiąca (95% CI: 2,8–3,6) dla BINI vs. 1,5 miesiąca (95% CI: 1,5–1,7) dla DTIC (HR: 0,62; p < 0,001)	Częste AE (BINI): zwiększona aktywność CPK (42%), biegunka (40%), obrzęki obwodowe (36%), wysypka (36%), trądzikopodobne zapalenie skóry (35%), toksyczność oczna (17%) Ciężkie AE: 91 (33,8%) chorych, zakończenie leczenia z powodu AE: 66 (24,5%) chorych Zmniejszenie dawki z powodu AE: 163 (60,6%) chorych
Dummer i wsp. (2018) COLUMBUS [14]	Wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy, randomizacja 1:1:1 (n = 577): ENCO 450 mg 1 × dziennie + BINI 45 mg 2 × dziennie (COMBO) vs. VEM 960 mg 2 × dziennie vs. ENCO 300 mg 1 × dziennie (cz. 1) u chorych na czerniaki z obecnością mutacji <i>BRAF</i>	COMBO vs. VEM vs. ENCO Potwierdzone RR: 63% (56–70) vs. 40% (33–48) vs. 51% (43–58) Przeżycia: — mediana PFS: 14,9 miesiąca (11,0–18,5) vs. 7,3 miesiąca (5,6–8,2) vs. 9,6 miesiąca (7,5–14,8); HR: 0,54 dla COMBO vs. VEM (p = 0,001) i 0,75 dla COMBO vs. ENCO (p = 0,051) — mediana OS dla COMBO: 33,6 miesiąca	Częste AE (tylko COMBO): nudności (41%), biegunka (36%), wymioty (30%), zmęczenie (29%), bóle stawowe (26%), zwiększona aktywność CPK (23%), bóle głowy (22%), gorączki (18%), toksyczność oczna (13%) AE w stopniu 3./4.: 58% chorych Zakończenie leczenia z powodu AE: 16 (8%) chorych Zmniejszenie dawki z powodu AE: 21 (11%) chorych Przerwanie dawkowania z powodu AE: 88 (46%) chorych

BINI — binimetynib; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; AE (*adverse event*) — zdarzenie niepożądane; CPK (*creatin phosphokinase*) — kinaza kreatynowa; DTIC — dakarbazyna; i.v. (*intravenously*) — dożylnie; HR (*hazard ratio*) — iloraz hazardu; ENCO — enkorafenib; VEM — wemurafenib

Tabela 3. Najczęstsze zdarzenia niepożądane w ramionach zawierających enkorafenib w badaniu III fazy COLUMBUS

	COMBO300 n = 257		ENCO300 (części 1 + 2) n = 276		COMBO 450 n = 192	
Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenia (tygodnie)	52,1		31,5		51	
Rodzaj zdarzeń niepożądanych (%)	Wszystkie stopnie	Stopnie 3./4.	Wszystkie stopnie	Stopnie 3./4.	Wszystkie stopnie	Stopnie 3./4.
Biegunka	28	2	12	1	36	3
Nudności	27	2	36	3	41	2
Bóle stawów	22	1	43	8	26	1
Zmęczenie	22	1	26	1	29	2
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	20	5	1	0	23	7
Wymioty	15	< 1	25	4	30	2
Zwiększona aktywność GGTP	14	5	11	4	15	9
Bóle mięśni	14	< 1	27	8	14	0
Wyłysienie	13	0	49	< 1	14	0
Bóle głowy	12	< 1	26	3	22	2
Zwiększona aktywność ALT	11	5	4	1	13	6
Hiperkeratoza skóry	10	0	39	3	14	1
Suchość skóry	8	0	28	0	14	0
Wysypka	15	1	43	5	23	1
Keratoderma dłoniowo-podeszwowa	7	< 1	24	1	9	0
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	4	< 1	47	11	7	0
Gorączka	17	0	16	0	18	4
Zaburzenia czynności lewej komory serca	6	1	3	1	8	2

GGTP — gamma-glutamylotranspeptydaza; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

(> 50% chorych), w przypadku kombinacji enkorafenib + binimetynib występuje rzadziej (18% chorych) i nie ma charakteru nawrotowego. Fototoksyczność z kolei, dotycząca połowy chorych leczonych wemurafenibem z kobimetynibem, dotyka zaledwie 5% chorych leczonych enkorafenibem i binimetynibem. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tolerancji terapii w ramach badania COLUMBUS.

Wyniki omawianego badania COLUMBUS doprowadziły do rejestracji kombinacji enkorafenibu z binimetynibem przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF*.

Kombinacje inhibitorów *BRAF/MEK* są stosowane w codziennej praktyce klinicznej już od kilku lat, dlate-

go obecnie bardziej interesujące są próby modyfikacji leczenia w celu wydłużenia czasu trwania odpowiedzi czy przełamania oporności na leki ukierunkowane molekularnie. Aktualnie trwają badania: *IMMU-TARGET* (NCT02902042), oceniające skuteczność skojarzenia enkorafenibu i binimetynibu z przeciwciałem anty-PD1, pembrolizumabem; *SECOMBIT* (NCT02631447), mające na celu ocenę optymalnej sekwencji leczenia — enkorafenib + binimetynib w pierwszej linii leczenia, niwolumab + ipilimumab w drugiej linii — w porównaniu z sekwencją odwrotną; *EBIN* (NCT03235245), oceniające skuteczność immunoterapii (niwolumab + ipilimumab) poprzedzonej 12-tygodniowym okresem indukcji z zastosowaniem enkorafenibu i binimetynibu; *LOGIC2*, w ramach którego chorzy po niepowodzeniu leczenia enkorafenibem z binimetynibem otrzymują kolejne kombinacje leków na podstawie oceny zaburzeń molekularnych w tkance nowotworowej pobranej po

Tabela 4. Wyniki badań III fazy z inhibitorami BRAF lub MEK w monoterapii lub w kombinacji z zaawansowanego czerniaka

Autorzy	Long i wsp. 2014 [8] Long i wsp. 2017 [1]	Robert i wsp. 2015 [5]	Larkin i wsp. 2014 [9] Ascierto i wsp. 2016 [6]	Dummer i wsp. 2018 [14, 15]
Lek	Dabrafenib + trametynib	Wemurafenib + trametynib	Wemurafenib + kobimetynib	Enkorafenib + binimetynib COMBO 450 + binimetynib COMBO 300
ORR (%)	53	51	50	63
Mediana PFS (miesiące)	8,8	7,3	7,2	14,9
Mediana OS (miesiące)	18,7	18,0	17	33,6
2-/3-letni odsetek OS	43/32%	39/31%	53/45%	2-letni odsetek OS: 57,6%

ORR (overall response rate) — ogólny odsetek odpowiedzi; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; OS (overall survival) — przeżycie całkowite

progresji choroby. Aktywność enkorafenibu i binimetynibu jest analizowana również u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z obecnością mutacji *BRAF* (badanie III fazy BEACON CRC, NCT02928224).

Podsumowanie

Enkorafenib z binimetynibem jest już trzecią zarejestrowaną kombinacją inhibitorów BRAF/MEK. Wyniki badania III fazy wykazały bardzo dobrą tolerancję tego leczenia oraz najlepsze przeżycia spośród dostępnych skojarzeń leków celowanych — zarówno PFS, jak i OS. Podsumowanie wyników badań klinicznych z różnymi inhibitorami BRAF/MEK przedstawiono w tabeli 4. Niewątpliwie bez badania klinicznego z losowym doborem pacjentów trudno jest bezpośrednio porównywać przeżycia chorych obserwowane w tych badaniach. Lepsze wyniki leczenia enkorafenibem z binimetynibem można tłumaczyć nieco inną populacją chorych (np. niższy odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej) czy lepszym dostępem chorych do immunoterapii w kolejnych liniach leczenia. Z drugiej strony, mediany PFS oraz OS chorych leczonych wemurafenibem w ramach badania COLUMBUS są bardzo zbliżone do tych obserwowanych w badaniach coBRIM czy COMBI-v. Wyższa skuteczność terapii może zatem wynikać po prostu z lepszych właściwości farmakologicznych enkorafenibu. Z pewnością połączenie enkorafenibu z binimetynibem jest wartościową alternatywą wyróżniającą się na tle pozostałych kombinacji lekowych.

Piśmiennictwo

1. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–1639, doi: [10.1093/annonc/mdx176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: [28475671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/).
2. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444–451, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23–34, doi: [10.1056/NEJMoa1504030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030).
4. Wolchok JD, Rollin L, Larkin J. Nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2503–2504, doi: [10.1056/NEJMc1714339](https://doi.org/10.1056/NEJMc1714339).
5. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
6. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1473-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(16)30122-X), indexed in Pubmed: [27480103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480103/).
7. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).

8. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20): 1877–1888, doi: [10.1056/NEJMoa1406037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037), indexed in Pubmed: [25265492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265492/).
9. Larkin J, Ascierto P, 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).
10. 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, 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/).
11. 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): 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/).
12. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 435–445, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30180-8), indexed in Pubmed: [28284557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284557/).
13. Sullivan RJ, Weber JS, Patel SP, et al. A phase Ib/II study of BRAF inhibitor (BRAFi) encorafenib (ENCO) plus MEK inhibitor (MEKi) binimetinib (BINI) in cutaneous melanoma patients naive to BRAFi treatment. *J Clin Oncol*. 2015; 33(15 (Suppl)): 9007, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9007](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9007).
14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 603–615, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6), indexed in Pubmed: [29573941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/).
15. 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/).
16. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus encorafenib in BRAF-mutant melanoma. ESMO Congress 2017 September 2017; Madrid, Spain; 2017. First report on part 2 of the COLUMBUS study investigating the combination of encorafenib and binimetinib.