

· 最新药物 ·

## 口服 BRAF 激酶抑制剂——encorafenib

王钰<sup>1,2</sup>, 董文靓<sup>3</sup>, 封宇飞<sup>4\*</sup>, 胡欣<sup>1</sup>

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083; 3. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 4. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044)

**【摘要】** Encorafenib (商品名 Braftovi) 是一种新型口服 BRAF 激酶抑制剂。2018 年 6 月 27 日, 美国食品药品监督管理局批准 encorafenib 与 binimetinib 联合治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者 (encorafenib 不适用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤患者)。临床试验结果显示, encorafenib 单药或联合 binimetinib 治疗均疗效显著, 且 encorafenib 联合 binimetinib 较单用 encorafenib 或单用 vemurafenib, 具有更好的耐受性。本文就 encorafenib 的作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息作一概述, 以期临床用药提供参考。

**【关键词】** encorafenib; BRAF 激酶抑制剂; BRAF V600E 或 V600K 突变; 不可切除或转移性黑色素瘤

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)02-0006-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.002

## New oral BRAF inhibitor—encorafenib

WANG Yu<sup>1,2</sup>, DONG Wen-liang<sup>3</sup>, FENG Yu-fei<sup>4\*</sup>, HU Xin<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China; 3. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 4. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**【Abstract】** Encorafenib (trade name Braftovi) is a novel oral BRAF kinase inhibitor. On June 27, 2018, the US FDA approved encorafenib in combination with binimetinib in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations (encorafenib is not indicated for the treatment of wild-type BRAF melanoma patients). Clinical trials have shown that encorafenib combined with binimetinib and encorafenib monotherapy are effective, and encorafenib combined with binimetinib is more tolerant than encorafenib or vemurafenib used alone. In order to provide a reference for encorafenib clinical use, this article reviews its mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions, clinical trials and safety.

**【Key words】** encorafenib; BRAF inhibitor; BRAF V600E or V600K mutation; unresectable or metastatic melanoma

黑色素瘤 (melanoma) 是由异常黑色素细胞过度增生引发的一类恶性肿瘤, 常见于皮肤, 亦见于黏膜、眼脉络膜等部位, 容易复发和转移, 是皮肤癌的主要死亡原因之一。根据美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 的数据显示, 黑色素瘤已位居常见肿瘤的第 5 位。亚洲国家的黑色素

瘤发病率与欧美国家相比明显较低, 中国黑色素瘤发病率位列东亚国家的第 5 位, 但近年来黑色素瘤已成为发病率增长最快的恶性肿瘤之一, 年增长率约 3% ~ 5%<sup>[1]</sup>。据中国肿瘤登记年报估计, 我国黑色素瘤患者的整体 5 年生存率只有 41.6%。黑色素瘤患者中 90% 以上是 BRAF V600K 和 V600E 突变,

**【收稿日期】** 2018-11-08

**【作者简介】** 王钰, 男, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 18811175621; E-mail: 348903531@qq.com

**【通信作者】** \*封宇飞, 男, 主任药师; 研究方向: 药物经济学、药品循证评价及医疗大数据应用; Tel: (010)88325725; E-mail: fengyufei@126.com

平均突变率为 60% ~ 80%<sup>[2]</sup>。

Encorafenib (商品名 Braftovi) 是由 Array 生物制药公司研发的 BRAF 激酶抑制剂。2018 年 6 月 27 日, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 encorafenib 胶囊和 binimetinib (MEK 激酶抑制剂) 片剂联合治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者 (encorafenib 不适用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤患者)。此前 FDA 批准了 4 个小分子靶向治疗药物用于治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤, 分别是维莫非尼 (vemurafenib)、考比替尼 (cobimetinib)、达拉非尼 (dabrafenib) 和曲美替尼 (trametinib)。但 encorafenib + binimetinib 是首个在 III 期临床试验中证明有 30 个月以上中位生存期的靶向治疗方案<sup>[3]</sup>。本品化学结构见图 1。本文就 encorafenib 的作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息做一综述, 以为临床用药提供参考。

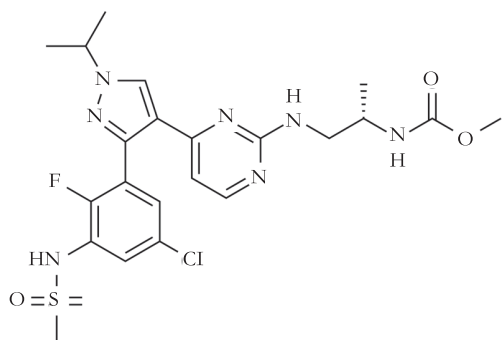


图 1 encorafenib 的化学结构式

## 1 作用机制

促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导通路是细胞内最重要的信号通路之一, 能调控细胞的生长、增殖和分化, 尤其在多种肿瘤细胞中异常活跃。BRAF 激酶是下游 MAPK 信号通路的最强激活剂, 其过多表达或突变与肿瘤的发生密切相关<sup>[4-5]</sup>。Encorafenib 作为 BRAF 抑制剂, 尤其对 BRAF V600E 具有较高的抑制活性, 能靶向性抑制 MAPK 信号通路中的 BRAF 激酶, 其  $IC_{50}$  值为 0.35 nM, 对 BRAF V600E 突变的患者具有明显的临床效果。体外实验表明, encorafenib 能抑制表达 BRAF V600 E、D 和 K 突变的肿瘤细胞系的体外生长。动物实验表明, 在植入

表达 BRAF V600E 肿瘤细胞的小鼠中, encorafenib 能诱导与 MAPK 途径相关的肿瘤消退。

## 2 药代动力学<sup>[6-7]</sup>

Encorafenib 与 binimetinib 联合使用时的推荐剂量为 450 mg, 每日 1 次。每日 1 次给药后, encorafenib 在 50 ~ 800 mg 剂量范围内, 血药浓度升高的速度慢于剂量升高的速度。口服给药后, encorafenib 的中位  $t_{max}$  为 2 h; 高脂肪、高热量膳食会降低药物的  $C_{max}$ , 但对 AUC 无影响, 无临床意义。在体外, 本品的血浆蛋白结合率为 86%; 表观分布容积的平均几何值 (CV%) 为 164 L (70%)。本品的主要代谢途径是 N-脱烷基化, 主要通过 CYP3A4 (83%) 代谢, 其次是 CYP2C19 (16%) 和 CYP2D6 (1%)。本品的平均终末半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 3.5 h (17%), 第 1 日的表观清除率为  $14 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  (54%), 稳定状态下增加到  $32 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  (59%); 其主要通过肠道随粪便排泄 (47%), 或经肾脏随尿液排泄 (47%)。

## 3 临床试验<sup>[6,8]</sup>

Encorafenib 的新药审批主要得力于一项关键 III 期临床试验 (COLUMBUS 试验, NCT01909453) 试验结果的支持。COLUMBUS 试验是一项由 2 部分组成, 多中心、随机、非盲的 III 期临床试验, 旨在评估与 vemurafenib 单药治疗或 encorafenib 单药治疗相比, binimetinib 和 encorafenib 联用的安全性和有效性。本试验的主要疗效结果指标是无进展生存期 (progression-free survival, PFS), PFS 定义为从随机化日期到由于任何原因导致的首次记录的疾病进展或死亡日期的时间。第 1 部分的临床试验是比较 encorafenib (450 mg, 每日 1 次) 联合 binimetinib (45 mg, 每日 2 次) 与单用 vemurafenib (960 mg, 每日 2 次) 或单用 encorafenib (300 mg, 每日 1 次, 其作为单一疗法的最大耐受剂量) 的疗效与安全性。本试验将 577 例患者按 1:1:1 的比例随机分配于 3 组中, 中位随访时间为 16.6 个月 (95% CI: 14.8, 16.9)。试验结果如下: 主要疗效结果指标——中位无进展生存期, encorafenib 联合 binimetinib 组为 14.9 个月 (95% CI: 11.0 ~ 18.5), encorafenib 单药治疗组为 9.6 个月 (95% CI: 7.5 ~ 14.8), vemurafenib 单药治疗组为 7.3 个月 (95%

CI: 5.6 ~ 8.2)。Encorafenib 加 binimetinib 与 vemurafenib 单药治疗组的无进展生存期的初步比较显示, 进展或死亡的风险显著降低 ( $HR = 0.54$ , 95% CI: 0.41 ~ 0.71); 双侧  $P < 0.0001$ ]<sup>[9]</sup>。次要结局指标——中位总生存期结果显示, encorafenib 联合 binimetinib 组为 33.6 个月 (95% CI: 24.4 ~ 39.2), encorafenib 单药治疗组为 23.5 个月 (95% CI: 19.6 ~ 33.6), vemurafenib 单药治疗组为 16.9 个月 (95% CI: 14.0 ~ 24.5)。Encorafenib 联合 binimetinib 组的总生存期比在 vemurafenib 单药治疗组中更长 ( $HR = 0.61$ ; 95% CI: 0.47 ~ 0.79),  $P < 0.01$ ]<sup>[10]</sup>。第2部分的临床试验主要是比较 encorafenib (300 mg, 每日1次) 加 binimetinib (45 mg, 每日2次) 与单用 encorafenib (300 mg, 每日1次) 的 (其作为单一疗法的最大耐受剂量) 的疗效与安全性, 旨在提供额外的数据, 以帮助评估 binimetinib 在 binimetinib 和 encorafenib 组合中的作用。尽管以前的研究表明, encorafenib 的最大单药治疗剂量为  $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 然而, 与 MEK 抑制剂 binimetinib 组合时, encorafenib 的毒性和总体耐受性基本上得到改善。这种改善允许在联合治疗中使用更高剂量的 encorafenib (450 mg), 这可能提供比单一疗法更长的途径抑制, 达到更好的治疗效果<sup>[10]</sup>。

#### 4 不良反应<sup>[6]</sup>

在 COLUMBUS III 期临床试验中, encorafenib 与 binimetinib 联合使用最常见的不良反应 ( $\geq 25\%$ ) 为疲劳、恶心、呕吐、腹痛和关节痛, 且均为 1 ~ 2 级。临床试验结果显示, 在 encorafenib 联合 binimetinib 组 (111 例, 占 58%) 患者中, 3 ~ 4 级不良事件报告的数量少于 encorafenib 单药治疗组 (127 例, 占 66%) 或 vemurafenib 单药治疗组 (118 例, 占 63%)。在 encorafenib 联合 binimetinib 组中, 超过 5% 的患者中最常见的 3 ~ 4 级不良事件为  $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高 (18 例, 占 9%)、肌酸磷酸激酶升高 (13 例, 占 7%) 及高血压 (11 例, 占 6%); encorafenib 单药治疗组中, 超过 5% 的患者中最常见的 3 ~ 4 级不良事件是掌跖红斑麻痹综合征 (26 例, 占 14%)、肌痛 (19 例, 占 10%) 及关节痛 (18 例, 占 9%); vemurafenib 单独治疗组中为关节痛 (11 例, 占 6%)。

在发生终止试验的不良事件中, encorafenib 联合 binimetinib 组有 29 例 (15%)、encorafenib 单独治疗组有 29 例 (15%) 和 vemurafenib 单独治疗组有 32 例 (17%)。需要剂量调整或停药的不良事件中, encorafenib 联合 binimetinib 组有 102 例 (53%), 其最常见的原因是胃肠道反应; encorafenib 单独治疗组有 137 例 (71%), vemurafenib 单独治疗组有 115 例 (62%), 其最常见的原因是掌跖红斑麻痹综合征和关节痛。

#### 5 药物相互作用<sup>[6]</sup>

##### 5.1 其他药物对 encorafenib 的影响

**5.1.1 强或中等 CYP3A4 抑制剂** Encorafenib 与强或中度 CYP3A4 抑制剂同时给药可增加 encorafenib 血药浓度, 并可能增加 encorafenib 的不良反应。因此, 应避免 encorafenib 与强或中等 CYP3A4 抑制剂 (包括葡萄柚汁) 共同给药; 如果无法避免共同给予强或中等 CYP3A4 抑制剂, 应酌情减少剂量。

**5.1.2 强或中等 CYP3A4 诱导剂** 同时使用 encorafenib 与强或中等 CYP3A4 诱导剂时, 可降低 encorafenib 血浆浓度并可降低药物的疗效。因此应避免同时使用 encorafenib 与强或中等 CYP3A4 诱导剂。

##### 5.2 Encorafenib 对其他药物的影响

Encorafenib 与敏感的 CYP3A4 底物同时给药, 可能导致毒性增加或这些药物的功效降低。Encorafenib 与激素避孕药 (CYP3A4 底物) 共同给药可导致浓度降低和激素避孕功效丧失; 同时因为药物会导致胎儿的发育异常, 因此具有生育潜力的妇女在治疗期间应有效避孕, 但应避免使用激素避孕药。encorafenib 与剂量依赖性 QTc 间期延长相关, 应避免 Encorafenib 与已知有延长 QT/QTc 间期的药物共同给药。

#### 6 用法与用量

Encorafenib 为胶囊剂型, 有 50 mg 和 75 mg 2 种规格。在开始 encorafenib 药物治疗之前, 需确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 或 V600K 突变。Encorafenib 不适用于治疗野生型 BRAF 黑色素瘤患者, 因为体外实验已证实暴露于 BRAF 抑制剂的 BRAF 野生型细胞的细胞增殖增加。Encorafenib 的推荐剂量为 450 mg, 与 binimetinib 联合使用, 每日 1 次,

口服。如果漏服,在下一剂药物服用的 12 h 内,不要补服。若给药后出现呕吐,无需额外补充剂量。若患者由于对 binimetinib 药物的不良反应不耐受或过敏而禁用了 binimetinib,需要将 encorafenib 的最大剂量从联合用药最大剂量的 450 mg 调至单药给药的最大剂量 300 mg,每日 1 次口服。若患者不能耐受 300 mg·d<sup>-1</sup> 剂量者,可调至 200 mg·d<sup>-1</sup>;对于 200 mg·d<sup>-1</sup> 仍不耐受者,则应永久停药。根据药物临床药理相互作用,encorafenib 应避免与强或中等的 CYP3A4 抑制剂同时使用;但若必须同时使用,则在同时使用强 CYP3A4 抑制剂之前,将 encorafenib 的剂量降至正常剂量的 1/3,或在同时使用中等强度的 CYP3A4 抑制剂之前,将 encorafenib 的剂量降至正常剂量的 1/2;停用抑制剂 3~5 个半衰期后,再将 encorafenib 回复至正常剂量。

## 7 讨论

转移性黑色素瘤是黑色素瘤中恶性程度最高的一类肿瘤<sup>[11]</sup>。在过去的几年中,黑色素瘤发病机制及发展过程中涉及的致癌基因和信号通路得到了全面深入的研究,治疗方案也有了显著改善。MAPK 信号转导通路作为导致黑色素瘤发生的重要途径,针对其中各靶点的抑制剂是目前研究的重点。同时,联合治疗改善了单一用药的高耐受性,增强了抗肿瘤活性,显示出明显优势,为临床治疗所用。此前,FDA 仅批准了维莫非尼、考比替尼、达拉非尼和曲美替尼 4 个 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂。且在我国,仅有罗氏制药的靶向药物维莫非尼(佐博伏)被批准上市。Encorafenib 的上市不仅填补了恶性黑色素瘤治疗领域的巨大空白,而且对于 BRAF 突变型黑色素瘤患者可能是一种新的治疗选择,为中国及世界黑色素瘤患者带来了更大的生机与希望。同时有研究结果显示,encorafenib 还可与其他靶向药物联用用于治疗结肠癌<sup>[12]</sup>,encorafenib 与 binimetinib 联合治疗也正在进行转移性结直肠癌治疗的 III 期临床开发<sup>[13]</sup>,希望未来能为更多患者带来福音。

## 【参考文献】

- [1] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2015 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:20-21.
- [2] Flaherty K T, Puzanov I, Kim K B, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(9):809-819.
- [3] ARRAY BIOPHARMA. Array biopharma announces publication of BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) phase 3 overall survival data in the Lancet Oncology[EB/OL]. (2018-09-13) [2018-10-13]. <http://investor.Arraybiopharma.com/news-releases/news-release-details/array-biopharma-announces-publication-braftovir-encorafenib>.
- [4] Santarpia L, Lippman S M, El-Naggar A K. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1):103-119.
- [5] Li Z, Jiang K, Zhu X, et al. Encorafenib (LGX818), a potent BRAF inhibitor, induces senescence accompanied by autophagy in BRAF V600E melanoma cells[J]. Cancer Letters, 2016, 370(2):332-344.
- [6] FDA. Encorafenib[EB/OL]. (2018-06-27) [2018-09-20]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210496lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210496lbl.pdf).
- [7] Delord J P, Robert C, Nyakas M, et al. Phase I dose-escalation and-expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18):5339-5348.
- [8] Study comparing combination of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in BRAF mutant melanoma(COLUMBUS)[EB/OL]. (2018-03-21) [2018-10-13]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01909453> title = "SeeinClinicalTrials.gov".
- [9] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma(COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5):603-615.
- [10] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, 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[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10):1315-1327.
- [11] 胡小三,倪阵,汤善宏,等. 原发性食管恶性黑色素瘤 1 例并文献复习[J]. 西南国防医药, 2016, 26(6):688-689.
- [12] van Geel R M J M, Tabernero J, Elez E, et al. A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer[J]. Cancer Discov, 2017, 7(6):610-619.
- [13] Shirley M. Encorafenib and binimetinib: first global approvals[J]. Drugs, 2018, 78(12):1277-1284.

(本文编辑:郭美晨)