

丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶抑制剂——binimetinib

安鹏姣^{1,2}, 封宇飞³, 杨莉萍^{1*}

(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 100191; 3. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044)

【摘要】 Binimetinib 是 Array BioPharma 开发的丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK) 1/2 抑制剂, 2018 年 6 月在美国获批上市。本品联合康奈非尼用于治疗具有 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。2018 年 7 月后, 欧盟、澳大利亚、瑞士和日本也提交了 binimetinib 和康奈非尼组合用于治疗 BRAF 突变阳性晚期黑色素瘤的登记申请。Binimetinib 可抑制 MEK 和细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化, 从而抑制肿瘤生长, 对于 BRAF、NRAS 和 KRAS 基因突变的肿瘤尤其有效。目前世界各地正在进行 binimetinib 对于转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、晚期胆道癌、神经纤维瘤等治疗的临床试验。本文以 binimetinib 为关键词进行文献检索, 并对其药理作用、药动学、临床评价、用法用量、安全性和药物相互作用等进行综述。

【关键词】 binimetinib; MEK 抑制剂; 黑色素瘤; BRAF 突变; 临床评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0005-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.002

A mitogen-activated extracellular signal regulated kinase inhibitor—binimetinib

AN Peng-jiao^{1,2}, FENG Yu-fei³, YANG Li-ping^{1*}

(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 100191, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Binimetinib is an orally mitogen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK) 1/2 inhibitor developed by Array BioPharma. In June 2018, it received its first global approval in the USA, for use in combination with encorafenib, for patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAFV600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test. Registration applications for encorafenib and binimetinib for use in combination in the treatment of BRAF-mutation-positive advanced melanoma have also been submitted in the European Union, Australia, Switzerland and Japan since July 2018. Binimetinib inhibited MEK1/2 phosphorylation and tumor growth both in vitro and in vivo, especially for BRAF, NRAS and KRAS-mutation cells. Clinical trials of binimetinib in the treatment of metastatic colorectal cancer, non-small cell lung cancer, advanced biliary carcinoma and neurofibromatosis are being conducted around the world. This article reviewed the pharmacology, pharmacokinetics, clinical evaluation, dosage, safety and drug interactions of binimetinib.

【Key words】 binimetinib; MEK inhibitor; melanoma; BRAF mutation; clinical evaluation

黑色素瘤是一种来源于黑色素细胞的恶性肿瘤, 可能在皮肤、黏膜、葡萄膜和软脑膜等部位发生, 导致了绝大多数的皮肤癌相关性死亡, 其发病率在过去几十年呈上升趋势^[1]。早期黑色素瘤的最佳治疗方法是手术切除; 晚期黑色素瘤的治疗方法则

十分有限, 化疗客观缓解率仅为 5% ~ 12%^[2]。高剂量白介素-2 只对少数有选择性的患者有效, 客观缓解率为 16% ~ 18%^[3], 以丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK) 抑制剂为代表的信号转导

【收稿日期】 2018-12-31

【作者简介】 安鹏姣, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 15022388519; E-mail: anpengjiao@126.com

【通信作者】 *杨莉萍, 女, 博士, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 药物基因组学、中西药物相互作用、循证药学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

靶向治疗的出现大大改善了这一情况。

MEK 是一类参与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导的酶家族。迄今已鉴定出 7 种 MEK 酶, 其中 MEK1 和 MEK2 密切相关, 参与 RAS/RAF/MEK/细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 信号转导级联反应, 最终激活 ERK1/2, 催化其下游的转录因子和调控蛋白的磷酸化。MEK1/2 和 ERK1/2 的生理激活是正常细胞生存、增殖、运动和代谢所必需的, 该通路的过度激活会导致细胞异常增生, 并向恶性转化^[4]。MEK 抑制剂通过抑制 MEK 磷酸化, 抑制 MAPK 通路的过度激活, 从而具有抗肿瘤活性。在黑素瘤患者中, 最常见的导致 MAPK 通路过度激活的基因改变就是 BRAF V600 突变, 研究显示白人和中国人黑色素瘤患者 BRAF 突变的总体发生率分别为 50% ~ 66% 和 23.7%^[5-6]。

Binimetinib (MEKTOVI[®]) 是一种非 ATP 竞争性、选择性 MEK1/2 抑制剂, 可以在纳摩尔浓度下抑制 MEK、ERK 磷酸化和 BRAF 或 KRAS 突变癌细胞的生长。该药由 Array BioPharma 开发, 相对分子质量为 441.2, 化学结构式见图 1。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2013 年 11 月授予 binimetinib 孤儿药地位, 并于 2018 年 6 月批准其联合 BRAF 抑制剂康奈非尼 (encorafenib), 用于治疗具有 BRAF V600E/K 突变的转移性或不能切除的黑色素瘤患者^[7]。目前已证实 BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂联合使用可以提高疗效, 并可能减少毒性作用^[8]。在美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中, BRAF 抑制剂/MEK 抑制剂联合免疫疗法被推荐作为转移性或不可切除的黑色素瘤的一线治疗方案^[9]。

本文就 binimetinib 的药理作用、药动学、临床评价、用法用量、安全性和药物相互作用等进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

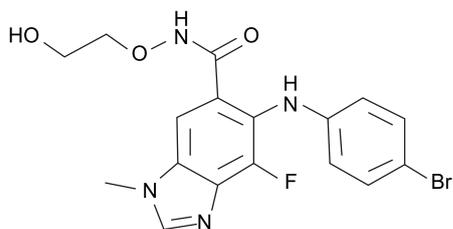


图 1 binimetinib 化学结构式

1 Binimetinib 药理作用

Binimetinib 是一种强效的 ATP-非竞争性、高选择性的 MEK1/2 抑制剂, 已证明其在体外和体内 (包括癌症模型) 均有靶向活性。体外无细胞-磷酸化抑制研究试验显示, binimetinib 可通过抑制活化的 MEK 抑制 ERK 磷酸化, 且对纯化 ERK 有纳摩尔级活性, IC_{50} 为 $12 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[10]。体外试验还证实其对 BRAF 突变-人黑素瘤细胞系的活力有抑制作用, 可抑制癌细胞的增殖, 对于 BRAF、NRAS 和 KRAS 基因突变的细胞尤其有效^[7]。体内试验中, binimetinib 可抑制 BRAF 突变小鼠异种移植模型中的 ERK 磷酸化和肿瘤生长, 对多种癌症模型表现出广泛的抗肿瘤活性, 包括黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、纤维肉瘤、胆管癌、卵巢癌、胰腺癌和胶质母细胞瘤^[11-15]。

除此之外, binimetinib 还可以增强其他靶向药物或细胞毒药物的活性, 包括 mTOR 抑制剂、EGFR 和 EGFR/ErbB2 靶向制剂、氟尿嘧啶、紫杉醇和吉西他滨等^[16-19]。研究证明, 在 BRAF 突变细胞系中, binimetinib 和康奈非尼联合使用比单药使用有更强的抗增殖活性, 且在 BRAF V600E 突变-人黑素瘤异种移植小鼠中, 联合使用比单独使用更能延迟抗药性的出现^[7]。

2 Binimetinib 药代动力学

在健康受试者中, 5 ~ 80 mg 单次给药或每日 5 ~ 60 mg 重复给药达稳态时, binimetinib 及活性代谢产物 M3 的全身暴露量与给药剂量成比例。在癌症患者中, binimetinib 45 mg 每日 2 次给药方案下, 达稳态时几何平均 AUC_{0-12h} (CV%) 为每小时 2103 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (38%), C_{max} 为 438 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (54%), 几何平均蓄积比为 1.3^[10]。

口服吸收率 > 50%, 中位达峰时间 (t_{max}) 为 1.6 h, 高脂肪、高热量膳食对于健康受试者服用单剂量 binimetinib 45 mg 的暴露量没有影响。在 50 ~ 50 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, binimetinib 与人血浆蛋白结合率为 97%, 全血/血浆浓度比为 0.72, 达稳态时表观分布容积 (V_d/F) 的几何平均值 (CV%) 为 92 L (45%), 平均终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 3.5 h (28.5%), 表观清除率 (CL/F) 为 20.2 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ (24%)。

Binimetinib 代谢途径包括葡萄糖醛酸化、N-脱烷基化和酰胺水解等。本品口服后, 61% 药物通过 UGT1A1 代谢, 17.8% 通过 CYP1A2 和 CYP2C19 代谢。在单次口服本品 45 mg 后, 血浆暴露量约有 60% 为原形药物, 7.8% 为 M3。本品主要通过粪便排泄 (62%), 还有 31% 通过尿液排泄, 其中原形药物各占 32% 和 6.5%。

年龄 (20 ~ 94 岁)、性别或体重对于 binimetinib 的全身暴露量无显著影响, 尚不清楚人种或种族的影响。轻度肝损伤和严重肾损伤 ($eGFR \leq 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 对 binimetinib 暴露量的影响不具有临床意义, 但在中度或严重肝损伤受试者中 AUC 可增加 2 倍^[7]。

3 Binimetinib 临床评价

迄今为止, 我们查到有关 binimetinib 的临床试验 54 项, 包括曾用于申请单药治疗的 NEMO 试验和最终通过 FDA 新药审批的 COLUMBUS 试验。

一项多中心、随机、非盲的 III 期临床试验 (NEMO, NCT01763164) 评估了 binimetinib 相比达卡巴嗪在晚期 NRAS 突变型黑色素瘤患者中的有效性和安全性。试验对象为先前未接受治疗或接受免疫治疗后进展的 NRAS 突变型黑色素瘤患者, 随机 (2:1) 接受 binimetinib (每次 45 mg, 每日 2 次, 口服) 或达卡巴嗪 (每次 1000 mg, 每 3 周静脉注射)。试验共纳入 402 例患者, 中位随访时间为 1.7 个月。Binimetinib 组中位无进展生存期 (progress free survival, PFS) 为 2.8 个月, 达卡巴嗪组中位 PFS 为 1.5 个月。结果显示与达卡巴嗪相比, binimetinib 可使 PFS 延长且耐受性好, binimetinib 可能是 NRAS 突变型黑色素瘤患者免疫治疗失败后的一种新的治疗选择。基于此研究结果, 2016 年 Array BioPharma 向 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 提交了 binimetinib 用于 NRAS 突变晚期黑色素瘤的注册申请, 然而在监管机构认为基于风险收益评估, 该药不太可能获得批准后, 该公司撤回了申请^[20]。

Binimetinib 通过 FDA 审批主要基于一项随机、主动对比、开放标签、多中心试验 (COLUMBUS, NCT01909453), 该试验说明与维罗非尼相比, 康奈非尼和 binimetinib 联合治疗可延长晚期 BRAF V600 突变型黑色素瘤患者的 PFS, 并降低死亡风险^[21]。

具有 BRAF V600E/K 阳性突变的不可切除或转移性黑色素瘤成年 (≥ 18 岁) 患者是符合条件的受试者。试验包括 2 阶段:

第 1 阶段, 577 例患者随机分组 (1:1:1) 后, 分别接受 binimetinib (每次 45 mg, 每日 2 次) + 康奈非尼 (每次 450 mg, 每日 1 次, $n = 192$)、康奈非尼 (每次 300 mg, 每日 1 次, $n = 194$) 或维罗非尼 (每次 960 mg, 每日 2 次, $n = 191$)。治疗持续直至出现疾病进展或不可接受的毒性。主要终点是联合用药与维罗非尼单药 PFS 的比较, 关键次要终点为联合用药与康奈非尼单药 PFS 的比较。PFS 分析的中位随访时间为 16.6 个月, 结果显示康奈非尼 + binimetinib 组的中位 PFS 显著长于维罗非尼组 (14.9 个月 vs. 7.3 个月), 康奈非尼组 PFS 为 9.6 个月^[21]。联合用药组、康奈非尼组和维罗非尼组分别有 64%、52%、41% 的患者达到了确定的总体缓解 (包括符合 RECIST v1.1 标准的完全或部分缓解)。在总生存期 (overall survival, OS) 分析中, 中位随访时间为 36.8 个月, 联合应用组、康奈非尼组和维罗非尼组的中位 OS 分别为 33.6、23.5 和 16.9 个月。分析显示, 与维罗非尼相比, 康奈非尼 + binimetinib 联合治疗降低了 39% 的死亡风险^[22]。

试验第 2 阶段, 将康奈非尼剂量减为 300 mg, 通过比较康奈非尼 (每次 300 mg, 每日 1 次) + binimetinib (每次 45 mg, 每日 2 次) 或康奈非尼 (每次 300 mg, 每日 1 次), 评估 binimetinib 对于联合治疗疗效的贡献。结果尚未报道。

目前正在进行的有关 binimetinib 或 binimetinib + 康奈非尼的临床试验见表 1。

4 Binimetinib 用法用量

Binimetinib 与康奈非尼联合, 用于治疗具有 BRAF V600E/K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。对于永久停用康奈非尼的患者, 不宜使用 binimetinib。

在未出现病程进展或不可耐受的毒性时, binimetinib 的推荐剂量为每次 45 mg, 每日 2 次, 大约间隔 12 h, 联合康奈非尼使用。对于伴有中度 ($1.5 \text{ ULN} < \text{总胆红素} \leq 3 \text{ ULN}$) 或重度 (总胆红素 $> 3 \text{ ULN}$ 伴任意水平 AST) 肝损伤的患者, 推荐剂量为每次 30 mg 口服, 每日 2 次^[7]。

表 1 目前正在进行的 binimetinib 或 binimetinib + 康奈非尼临床试验

疾病类型	临床试验编号	研究内容
黑色素瘤	NCT02159066	评估在接受 binimetinib + 康奈非尼联合治疗出现病情进展后使用 binimetinib + 康奈非尼联合第 3 种靶向药物的抗肿瘤活性,以及新型三联体的安全性和耐受性
	NCT02902042	评估 binimetinib + 康奈非尼联合派姆单抗在不可切除或转移性 BRAF V600 突变型黑色素瘤患者中的安全性和有效性
	NCT02631447	评估在 BRAF 突变转移性黑色素瘤患者中使用易普利姆玛 + 纳武单抗联合免疫治疗和 binimetinib + 康奈非尼联合靶向治疗的最佳序贯治疗方案
	NCT03235245	评估在 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者中,先使用 12 周 binimetinib + 康奈非尼诱导治疗,再序贯易普利姆玛 + 纳武单抗免疫疗法相比单独使用联合免疫疗法是否在 PFS 方面有所改善
急性髓系白血病	NCT02089230	研究 binimetinib 在复发性(或)难治性急性髓系白血病患者和不适合或不愿意接受标准治疗的预后不良的急性髓系白血病患者中的安全性和有效性
神经胶质瘤	NCT02285439	Binimetinib 用于进展性或复发性癌症儿童的安全性;binimetinib 用于低级别胶质瘤和其他 RAS/RAF/MAP 通路激活肿瘤的儿童的安全性和有效性
神经纤维瘤	NCT03231306	评估 binimetinib 在 ≥1 岁儿童、神经纤维瘤病 1 型(NF1)成人患者和丛状神经纤维瘤成人患者中的有效性
NSCLC	NCT01859026	探究 binimetinib 和厄洛替尼联合用药对于具有 KRAS 或 EGFR 突变的 NSCLC 患者的安全性和有效性
	NCT03170206	研究 binimetinib 联合 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 治疗晚期 KRAS 突变型 NSCLC 患者的安全性和有效性
	NCT02964689	意图确定 binimetinib 联合培美曲塞和顺铂治疗可行性及 RP2D,并证明这种联合对先前未治疗的晚期 KRAS 突变 NSCLC 患者具有初步活性
	NCT02276027	研究 binimetinib、alpelisib、苯扎米特和色瑞替尼单药在中国晚期 NSCLC 患者中的抗肿瘤活性
乳腺癌	NCT03106415	研究 binimetinib 联合派姆单抗治疗已经发生扩散的三阴性乳腺癌患者的最佳剂量及疗效
浆液性癌	NCT01849874	研究中复发或持续低度卵巢、输卵管或原发性腹膜浆液性癌患者接受 binimetinib 相比接受化疗药物的有效性
胃肠道间质瘤	NCT03158103	探究 binimetinib 和 pexidartinib 联合治疗胃肠道间质瘤的安全性和耐受性
	NCT01991379	评估 binimetinib 联合伊马替尼联合治疗进展期胃肠道间质瘤患者的疗效
肺非鳞癌	NCT02185690	评价口服 binimetinib 联合卡铂和培美曲塞在肺非鳞癌患者中的安全性和耐受性
结直肠癌	NCT02613650	确定 binimetinib 联合 mFOLFIRI 在晚期 KRAS 阳性转移性结直肠癌患者中的 MTD,并评估治疗组合的反应率、临床获益率和其他安全参数
	NCT03475004	探究 binimetinib 联合派姆单抗和贝伐珠单抗治疗难治性结直肠癌的有效性
	NCT03271047	评估 binimetinib + 纳武单抗或易普利姆玛 + 纳武单抗联合应用于既往治疗过的微卫星稳定型转移性结直肠癌伴 RAS 突变患者的安全性和初步抗肿瘤活性
	NCT03693170	评估 binimetinib、康奈非尼和西妥昔单抗联合应用于没有接受过任何转移性疾病治疗的 BRAF V600 突变型转移性结直肠癌患者的疗效和安全性
胆道癌	NCT02928224	在引入阶段评估 binimetinib + 康奈非尼 + 西妥昔单抗用于 BRAF V600 突变型转移性结直肠癌患者的安全性和耐受性
	NCT02773459	评估 binimetinib 联合卡培他滨对吉西他滨预处理-晚期胆道癌患者的疗效,并探讨未来对该组合开展大规模临床试验的预测生物标志物
胆道癌	NCT01828034	评估 binimetinib 联合吉西他滨和顺铂作为晚期胆道癌一线治疗的安全性和有效性
	NCT02834364	评估 binimetinib + 康奈非尼在接受至少 2 种治疗方案后失败的 BRAF V600E/K 突变难治性多发性骨髓瘤患者中的疗效
实体瘤	NCT01543698	binimetinib + 康奈非尼联合治疗在成人 BRAF V600 依赖性晚期实体瘤患者中的安全性和有效性

出现不良反应时, 第1次减量推荐减至每次30 mg, 每日2次。如果仍不能耐受, 应永久停用。出现以下情况时, 应永久停用: ①伴随症状的充血性心力衰竭, 或20%基线值低于LVEF绝对下降值、且低于正常值下限(lower limit of normal, LLN); ②危及生命的肺栓塞; ③视网膜静脉阻塞; ④4级葡萄膜炎; ⑤3或4级间质性肺病; ⑥4级皮肤系统反应; ⑦其他不良反应3级或4级复发; ⑧除皮肤系统反应、ALT和AST2级升高外的任何不良反应, 在停用或减量后仍未见改善。不良反应严重程度判断依据为美国国家癌症研究所CTCAE 4.03版。

本品可空腹服用或与食物同服。如果发现漏服时距离下次服用不足6 h, 不要补服。服用binimetinib后, 如果发生呕吐, 不要补服, 但是要按时继续使用下一剂量。

5 Binimetinib 安全性

COLUMBUS 试验较全面的评价了康奈非尼 + binimetinib 联合治疗 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者的安全性^[7]: 接受联合治疗的192例患者中, 最常见(>25%)的不良反应为疲劳(43%)、恶心(41%)、腹泻(36%)、呕吐(30%)和腹痛(28%)。不良反应大多为1~2级, 通常可以通过中断治疗或减少剂量来控制。值得注意的是, 康奈非尼 + binimetinib 的联合治疗似乎比康奈非尼或维罗非尼单药治疗耐受性更好, 在联合组中有许多不良反应发生率低于单药治疗组(患者比例差异 $\geq 10\%$), 主要有皮肤反应、脱发、光敏反应、关节痛、肌痛、四肢疼痛、食欲减退和体重减轻等; 而腹泻、呕吐、便秘、视力模糊、肌酸磷酸激酶升高和腹痛等不良反应, 联合组比康奈非尼组或维罗非尼组发生率相对更高(患者比例差异 $\geq 10\%$)。联合治疗组患者3~4级不良反应发生率为58%, 低于康奈非尼组(66%)和维罗非尼组(63%), 最常超过5%患者中出现的是 γ -谷氨酰转移酶升高(9%), 肌酸磷酸激酶升高(7%)和高血压(6%)^[21]。因不良反应而中断binimetinib治疗的患者在联合治疗组中达33%, 最常见的是左心室功能不全(6%)和浆液性视网膜病变(5%); 因不良反应而减量的患者达19%, 最常见的是左心室功能不全(3%), 浆液性视网膜病变(3%)和结肠炎(2%); 因不良反应而永久停药

的患者达5%, 最常见是出血(2%)和头痛(1%)。没有发生治疗相关性死亡。

试验报告了联合治疗组中与MEK和BRAF抑制剂相关毒性反应, 包括发热、皮肤毒性、眼毒性、左心室功能障碍和肝功能异常等^[21,23]。192例患者中有35例(18%)出现了体温升高。联合治疗组皮肤反应发生率显著低于维罗非尼单药组, 分别为5%和30%。接受联合治疗的患者中有20%出现浆液性视网膜病变, 8%出现视网膜脱离, 6%出现黄斑水肿, 无失明史的患者中有8%出现症状性浆液性视网膜病变; 没有患者因为浆液性视网膜病变永久停用binimetinib; 6%的患者需要中断用药或减量; 第1次出现浆液性视网膜病变(所有等级)事件的中位时间为1.2个月(0~17.5个月)。在7%联合治疗患者中发现心肌病证据(10%基线值 \leq LVEF绝对下降值, 且LVEF低于或等于正常值下限), 1.6%患者发生3级左心室功能障碍, 第1次出现所有级别左心室功能障碍的中位时间为3.6个月(0~21个月)。在使用binimetinib(每次45 mg, 每日2次)的情况下, 没有观察到有临床意义的QT间期延长。ALT、AST和碱性磷酸酶3级或4级升高的发生率分别为6.0%、2.6%和0.5%。

联合治疗组其他严重或重要的不良反应还有出血、深静脉血栓、间质性肺病、横纹肌溶解和生殖毒性等。19%联合治疗患者发生不同级别出血, 3.2%为3级及以上的出血; 最常见的出血为胃肠道出血, 包括直肠出血(4.2%)、便血(3.1%)及痔出血(1%); 1.6%的患者出现致命性颅内出血。6.0%患者出现深静脉血栓, 其中有一半(3.1%)患者为肺栓塞。间质性肺病和横纹肌溶解发生率分别为0.3%和0.1%。根据动物研究的结果及其作用机制, 孕妇服用binimetinib会造成胎儿伤害。当处于器官形成期的兔子暴露在 \geq 约5倍人类暴露剂量(每次45 mg, 每日2次)下时, binimetinib具有胚胎毒性和堕胎可能。

NEMO 试验评估了binimetinib相比达卡巴嗪在晚期NRAS突变型黑色素瘤患者中的安全性^[20]。结果显示所有评估患者(383例)均出现了1级及以上不良反应, 2组发生率>5%的3~4级不良反应有血肌酸磷酸激酶升高(binimetinib组和达卡巴嗪组分别为19%和0)、高血压(分别为7%和2%)、贫血(分别为2%和5%)和嗜中性粒细胞减少症

(分别为1%和9%),肌酸磷酸激酶升高一般无症状且为良性。严重不良反应发生率分别为34%和22%^[20]。Binimetinib组有8%患者出现3~4级皮疹,26%患者出现皮肤感染。眼部不良反应方面,2%接受binimetinib治疗的患者出现视网膜静脉阻塞,33%出现视网膜色素上皮脱离。

Ascierto等^[24]的II期临床试验纳入30例NRAS突变黑色素瘤患者和41例BRAF突变黑色素瘤患者,均接受binimetinib(每次45mg,每日2次)治疗,试验中最常见的不良反应有痤疮样皮炎(NRAS突变黑色素瘤患者和BRAF突变黑色素瘤患者分别为60%和37%)、皮疹(分别为20%和39%)、周围水肿(分别为33%和34%)、面部水肿(分别为30%和17%)、腹泻(分别为27%和37%)及肌酸磷酸激酶升高(分别为37%和22%)。最常见的3~4级不良反应为肌酸磷酸激酶升高(分别为23%和17%)。4例患者(每组2例)出现严重的不良反应,其中包括腹泻、脱水、痤疮样皮炎、全身性衰弱、心率不齐、乏力和小肠穿孔。无治疗相关死亡。

6 药物相互作用

Binimetinib主要经UGT1A1代谢,但UGT1A1基因型、吸烟、UGT1A1抑制剂阿扎那韦对于binimetinib的血药浓度的影响无临床意义^[7]。

7 小结

Binimetinib作为一种MEK1/2抑制剂,对于多种BRAF、NRAS和KRAS突变肿瘤存在广泛抗肿瘤活性,FDA批准其联合康奈非尼用于治疗具有BRAF V600E/K突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者,对于其他肿瘤尚无批准适应证。目前正在开展binimetinib单药或联合其他靶向药、化疗药治疗NSCLC、结直肠癌、胆道癌等肿瘤的临床试验,可能会为患者带来新的选择。作为新型抗肿瘤药物,binimetinib的疗效和安全性有待进一步评价。

【参考文献】

[1] Kuske M, Westphal D, Wehner R, et al. Immunomodulatory effects of BRAF and MEK inhibitors; implications for melanoma therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 151-159.
[2] Garbe C, Eigentler T K, Keilholz U, et al. Systematic review of medical treatment in melanoma; current status and future prospects[J]. *Oncologist*, 2011, 16(1): 5-24.

[3] Davar D, Ding F, Saul M, et al. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) for advanced melanoma; a single center experience from the University of Pittsburgh Cancer Institute[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 74-75.
[4] Sarkisian S, Davar D. MEK inhibitors for the treatment of NRAS mutant melanoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2553-2565.
[5] Curtin J A, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2135-2147.
[6] Bai X, Kong Y, Chi Z, et al. MAPK pathway and TERT promoter gene mutation pattern and its prognostic value in melanoma patients; a retrospective study of 2793 cases[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6120-6127.
[7] FDA. MEKTOVI™ (binimetinib) tablets; US prescribing information [EB/OL]. (2018-06-27) [2018-12-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2104961bl.pdf.
[8] Menzies A M, Long G V. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2035-2043.
[9] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for patients [EB/OL]. (2016-05-25) [2018-12-27]. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/>, 2018.
[10] FDA. Approval package for; 210498Orig1s000 [EB/OL]. (2018-06-27) [2018-12-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210498Orig1s000Appov.pdf.
[11] Ricci F, Guffanti F, Damia G, et al. Combination of paclitaxel, bevacizumab and MEK162 in second line treatment in platinum-relapsing patient derived ovarian cancer xenografts [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 97.
[12] Pedersen K, Bilal F, Bernado Morales C, et al. Pancreatic cancer heterogeneity and response to Mek inhibition [J]. *Oncogene*, 2017, 36(40): 5639-5647.
[13] Kim C, Giaccone G. MEK inhibitors under development for treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(1): 17-30.
[14] Narayan R S, Gasol A, Slangen P L G, et al. Identification of MEK162 as a radiosensitizer for the treatment of glioblastoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(2): 347-354.
[15] Hart L S, Rader J, Raman P, et al. Preclinical therapeutic synergy of MEK1/2 and CDK4/6 inhibition in neuroblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7): 1785-1796.
[16] Lee P, Wallace E, Marlow A, et al. Abstract 2515: preclinical development of ARRY-162, a potent and selective MEK 1/2 inhibitor [J]. *Cancer Research*, 2011, 70(8 Suppl): S2515.
[17] Woessner R, Winski S, Rana S, et al. Abstract 2514: ARRY-162, a potent and selective MEK 1/2 inhibitor, shows enhanced efficacy in combination with other targeted kinase inhibitors and with chemotherapy [J]. *Cancer Research*, 2010, 70(8 Suppl): S2514-S2517.

(下转第19页)

参会专家 (按姓氏汉语拼音排序):

褚燕琦 (首都医科大学宣武医院), 胡欣 (北京医院), 胡永芳 (北京清华长庚医院), 李玉珍 (北京大学人民医院), 李朋梅 (中日友好医院), 林阳 (首都医科大学附属北京安贞医院), 马小军 (中国医学科学院北京协和医院), 沈素 (首都医科大学附属北京友谊医院), 童卫杭 (中国人民解放军火箭军特色医学中心), 王丽霞 (中国中医科学院广安门医院), 翟所迪 (北京大学第三医院), 战寒秋 (首都医科大学附属地坛医院), 朱珠 (中国医学科学院北京协和医院)

志谢:

会议得到众多专家的大力支持, 在此深表感谢!

【参考文献】

[1] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7):1660-1668.

[2] Clancy C J, Nguyen M H. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(9):1284-1292.

[3] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):e1-e50.

[4] Cui N, Wang H, Su L, et al. Initial therapeutic strategy of invasive candidiasis for intensive care unit patients: a retrospective analysis from the China-SCAN study [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):93.

[5] Pfaller M A, Castanheira M, Messer S A, et al. In vitro antifungal susceptibilities of isolates of *Candida* spp and *Aspergillus* spp from China to nine systemically active antifungal agents; data from the SENTRY antifungal surveillance program, 2010 through 2012 [J]. *Mycoses*, 2015, 58(4):209-214.

[6] 魏艳, 陈英耀, 郭祖德. 卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济评价 [J]. *中国药房*, 2017, 28(14):1888-1891.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第 10 页)

[18] Yan J, Wu X, Yu J, et al. Analysis of NRAS gain in 657 patients with melanoma and evaluation of its sensitivity to a MEK inhibitor [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 89:90-101.

[19] Gong J, Chen Y, Yang L, et al. MEK162 enhances antitumor activity of 5-fluorouracil and trifluridine in KRAS-mutated human colorectal cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6):2831-2838.

[20] Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P A, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4):435-445.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Francis J H, Habib L A, Abramson D H, et al. Clinical and Morphologic Characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(12):1788-1798.

[24] Ascierto P A, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3):249-256.

(本文编辑: 郭美晨)