

常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

- 轉移性結直腸癌 (具有 BRAF V600E 突變) : 口服 : 每天一次 300 毫克 (與 cetuximab 聯合使用) , 直至疾病進展或出現不可接受的毒性 (Kopetz 2019) 。 BEACON CRC 試驗比較 encorafenib 、 binimetinib 和 cetuximab 三聯療法對照 encorafenib 和 cetuximab) 組合的總生存率的改善結果相似 。 BEACON CRC 試驗的生活品質分析顯示 , 三聯療法和雙聯療法在四種生活品質指標之間沒有差異 。 (2020)
- 黑色素瘤 , 不可切除或轉移 (具有 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突變) : 口服 : 每天一次 450 毫克 (與 binimetinib 聯合) , 直至疾病進展或出現不可接受的毒性 (2018) 。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Encorafenib (BRAFTOVI,) in combination with cetuximab for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC)	BEACON CRC trial: BRAF V600E mutation-positive metastatic CRC with disease progression after one or two prior regimens. 220 pts encorafenib (300 mg qd) in	Median OS : 8.4 months encorafenib vs 5.4 months (cetuximab) (p=0.0003). Median PFS : 4.2 months (encorafenib) vs 1.5 months (cetuximab) (p< 0.0001). ORR : 20% vs 7% Median DOR : 6.1 months (encorafenib and cetuximab arm and not reached (95% CI: 2.6, NR) in the control arm.	encorafenib (300 mg qd) in combination with cetuximab

with a BRAF V600E mutation,	combination with cetuximab vs 221 pts (irinotecan or FOLFIRI with cetuximab).	ADR: ($\geq 25\%$) for encorafenib with cetuximab were fatigue, nausea, diarrhea, dermatitis acneiform, abdominal pain, decreased appetite, arthralgia, and rash.	
-----------------------------	---	---	--

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival, RFS : relapse-free survival

作用機轉

Encorafenib 是一種 蛋白激酶 B-raf (BRAF) 的 ATP 競爭性抑制劑，可抑制 MAPK 路徑。Encorafenib 靶向 BRAF V600E、V600 D 和 V600 K，與其他 BRAF 抑制劑相比，具有更長的解離半衰期，可持續抑制細胞生長。 BRAF V600 突變會激活 BRAF 路徑；透過 BRAF 路徑，可抑制腫瘤細胞生長。 encorafenib 和 binimetinib 的組合抑制腫瘤效果更佳。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於10%的病人會發生嘔吐）嘔吐（21%到30%）
- 抑制血球生長程度：貧血（34% - 36%；3/4級：4%）、出血（19%；3/4級：2% - 3%）、白血球減少症（13%）、淋巴細胞減少症（13% - 24）%；3/4級：2% - 7%）、嗜中性白血球低下（13%；3/4級：3%）、部分凝血活酶時間延長（13%；3/4級：1%）

注意事項及常見副作用

1. 腫瘤系統：皮膚基底細胞癌（聯合治療：2%；單藥：1%）、角質棘皮瘤（單藥： $\leq 8\%$ ；聯合治療： $\leq 3\%$ ）、惡性黑色素瘤（單藥：5%；聯合治療：1%）、直腸出血（4%）、皮膚鱗狀細胞癌（單藥： $\leq 8\%$ ；聯合治療： $\leq 3\%$ ）
2. 心臟血管系統：心電圖 QT 間期延長(<1%)

3. 中樞神經系統：頭暈（15%）、疲勞（43% - 51%）、頭痛（20% - 22%）、失眠（13%）、周圍神經病變（12%；3/4 級：1%）、面部麻痺（<10%）
4. 胃腸道消化系統：腹痛（28% - 30%）、便秘（15% - 22%）、食慾下降（27%）、腹瀉（33%）、血便（2% - 3%）、痔出血（1% - 2%）、胰腺炎（<10%）。
5. 內分泌與代謝系統：高血糖（28%）、低鉀血症（12%）、低鎂血症（19%）、低鈉血症（11% - 18%）、 γ -谷氨酰轉移酶升高（GGT, 45%）、高鎂血症（10%）。抽血補充電解質。
6. 肝臟系統：血清丙氨酸轉氨酶升高（GOT, 17% - 29%），血清鹼性磷酸酶升高（ALP, 18% - 21%），血清天冬氨酸轉氨酶升高（GPT, 15% - 27%），停藥後可恢復。
7. 骨骼肌肉系統：關節痛（單藥：44%；聯合治療：26% - 27%）、背痛（單藥：15%；聯合治療：9%）、肢體疼痛（10% - 11%）、肌肉病變（單藥：33%；聯合治療：15% - 23%）、脂膜炎（<10%）。疼痛可用普拿疼緩解。
8. 腎臟系統：血清肌酐升高（93%）
9. 視覺系統：葡萄膜炎（4%，包括虹膜炎和虹膜睫狀體炎）。
10. 呼吸系統：流鼻血（7%）
11. 皮膚系統：痤瘡皮疹（聯合治療：3% - 32%；單藥：8%）、脫髮（單藥：56%；聯合治療：14%）、皮膚病反應（3/4 級：單藥：21%；聯合治療：2%）、皮膚紅斑（單藥：16%；聯合治療：7%）、角化過度（單藥：57%；聯合治療：23%）、黑色素細胞痣（14%）、手足症候群（單藥：51%；聯合治療：7%）、瘙癢（單藥：31%；聯合治療：13%~14%）、皮疹（單藥：41%；聯合治療：22%~26%）、乾皮病（單藥：38%；聯合治療：13% - 16%）
12. 其他方面：發燒（17% 到 18%）、味覺障礙（單藥：13%，聯合治療：6%）、（34% 到 41%）、超過敏反應（<10%）

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE），常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微（1 級）、中級（2 級）、嚴重（3 級）、致命（4 級）或死亡（5 級）。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全調整調整：
 - CrCl \geq 30 mL/minute：無需調整劑量。
 - CrCl <30 mL/minute：尚未確定適當的劑量。
- 肝功能不全劑量調整：
 - 輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級)：無需調整劑量。
 - 中度至重度肝功能不全 (Child-Pugh B 級或 C 級)：尚未確定適當的劑量。
- 治療期間的肝毒性：
 - 2 級 AST 或 ALT 升高：
 - ✓ 維持encorafenib劑量；
 - ✓ 如果 4 週內沒有改善，停用encorafenib直到改善到 \leq 1 級或達到治療前/基礎水平，然後以相同劑量恢復。
 - 3 級 AST 或 ALT 升高：
 - ✓ 對於首次出現 3 級 AST 或 ALT 升高，停用encorafenib最多 4 週；
 - ✓ 如果改善到 \leq 1 級或達到治療前/基礎值，則以減少的劑量恢復 encorafenib。
 - ✓ 如果沒有改善，永久停用encorafenib。
 - ✓ 對於復發的 3 級毒性，考慮永久停用encorafenib。
 - 4 級 AST 或 ALT 升高：
 - ✓ 對於首次出現 4 級 AST 或 ALT 升高，永久停用 encorafenib 或不給 encorafenib 最多 4 週；
 - ✓ 如果改善到 \leq 1 級或達到治療前/基礎水平，則以減少的劑量恢復 encorafenib。
 - ✓ 如果沒有改善，永久停用encorafenib。
 - ✓ 對於復發性 4 級毒性，永久停用encorafenib。

- 依據藥物副作用，劑量調整：

轉移性大腸癌	
副作用發生	
開始劑量	每天一次 300 毫克
第一階調降劑量	每天一次 225 毫克
第二階調降劑量	每天一次 150 毫克
後續調整 (如果無法耐受每天 150 毫克) : 永久停藥	

無法切除或轉移性的黑色素瘤	
副作用發生	
開始劑量	每天一次 450 毫克
第一階調降劑量	每天一次 300 毫克
第二階調降劑量	每天一次 225 毫克
後續調整 (如果無法耐受每天 225 毫克) : 永久停藥	

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 皮膚毒性 (不包括手足皮膚反應) 。約 20% 接受 encorafenib 作為單一治療的病人發生 3 或 4 級皮膚毒性，而接受 encorafenib 和 binimetinib 聯合治療的病人，皮膚毒性發生率為 2%。

副作用	處理
2 級毒性	如果 2 週內沒有改善，停用 encorafenib 直至 ≤ 1 級，然後以相同劑量恢復。
3 級毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停用 encorafenib 直至 ≤ 1 級； ■ 如果首次出現，則恢復相同劑量， ■ 如果復發 3 級毒性，則減少劑量。
4 級毒性	永久停用 encorafenib。

- 眼部毒性：使用 encorafenib 和 binimetinib 的組合已觀察到葡萄膜炎，包括

虹膜炎和虹膜睫狀體炎。每次就診時監測眼毒性；定期進行眼科評估並檢查新的或惡化的視力障礙。根據毒性的嚴重程度，可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。

副作用	處理
如果 1 級或 2 級葡萄膜炎對特定眼部治療（或 3 級葡萄膜炎）沒有反應，	中斷 encorafenib 治療最多 6 週。
如果在治療中斷後 6 週內有所改善	以相同劑量或更低劑量恢復。
如果沒有改善	永久停用 encorafenib
4 級葡萄膜炎	永久停藥

- QTc 延長：Encorafenib 與劑量依賴性 QTc 間期延長有關。在一項臨床試驗中，當與 binimetinib 聯合使用時，QTcF 延長至 >500 毫秒（罕見）。監測患有 QTc 延長或有發生 QTc 延長風險的病人，包括已知長 QT 症候群、臨床上顯著的緩慢性心律不整、嚴重或控制不好的心臟衰竭或同時使用與 QT 延長相關的藥物的病人。在治療開始前調整低鉀血症或低鎂血症。根據毒性的嚴重程度，QT 間期延長可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。

副作用	處理
QTcF > 500 毫秒且從基線增加 ≤ 60 毫秒	<ul style="list-style-type: none"> ■ 停用 encorafenib 直至 QTcF ≤ 500 毫秒；然後以減少的劑量恢復。 ■ 如果超過 1 次復發，永久停用 encorafenib。
QTcF 比基線增加 >500 毫秒和 >60 毫秒	永久停用 encorafenib。

- 其他毒性（包括出血和手足皮膚反應）

副作用	處理
復發 2 級或首次出現任何 3 級毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中斷 encorafenib 治療長達 4 週； ■ 如果改善至 ≤ 1 級或達到治療前/基線水平，則以減少的劑量恢復。 ■ 如果沒有改善，永久停用 encorafenib。

3 級毒性 (復發)	考慮永久停用 encorafenib 。
4 級毒性 (首次發生)	■ 永久停用 encorafenib 或暫停 encorafenib 治療長達 4 週，直至改善至 ≤ 1 級或達到治療前/基礎水平，然後以減少的劑量恢復 (如果沒有改善，則永久停用) 。
4 級毒性 (復發)	永久停用 vemurafenib 。
新的原發性非皮膚惡性腫瘤 (RAS 突變陽性)	永久停用 vemurafenib 。

- 出血：與其他藥物聯合給藥時可能會發生出血，包括 ≥ 3 級事件。黑色素瘤病人最常見的出血事件是胃腸道，包括直腸出血、血便和痔瘡出血。致命的顱內出血 (在新的或進行性腦轉移的情況下發生)。在轉移性大腸直腸癌的研究中，流鼻血、血便和直腸出血最常發生；還出現致命的胃腸道出血報告 (儘管很少)。根據出血的嚴重程度，可能需要中斷治療、減少劑量和/或永久停藥。
- 惡性腫瘤：在接受 BRAF 抑製劑治療的病人中觀察到了新的原發性惡性腫瘤 (皮膚和非皮膚)，並且可能在使用 encorafenib 時發生。皮膚鱗狀細胞癌 (cuSCC)，包括角質棘皮瘤 (KA)，以及接受 encorafenib 與其他藥物聯合治療的病人發生基底細胞癌和新的原發性黑色素瘤；黑色素瘤病人首次出現 cuSCC/KA 的中位時間約為 6 個月 (範圍：1 至 9 個月)。在接受 encorafenib 單藥治療的病人中也觀察到 cuSCC/KA、基底細胞癌和新的原發性黑色素瘤病例。應在開始治療前、治療期間每 2 個月以及停藥後 6 個月內進行皮膚病學評估。可以透過切除和皮膚病理學評估來處理可疑的皮膚病變；不建議對新發生的原發性皮膚惡性腫瘤進行劑量調整。由於其作用機制 (通過突變或其他機制激活 RAS)，使用 encorafenib 可能會導致其他非皮膚惡性腫瘤；監測非皮膚惡性腫瘤的症狀。對 RAS 突變陽性非皮膚惡性腫瘤，停用 encorafenib 治療。

藥物交互作用

- Substrate of CYP2C19 (minor), CYP2D6 (minor), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential.
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

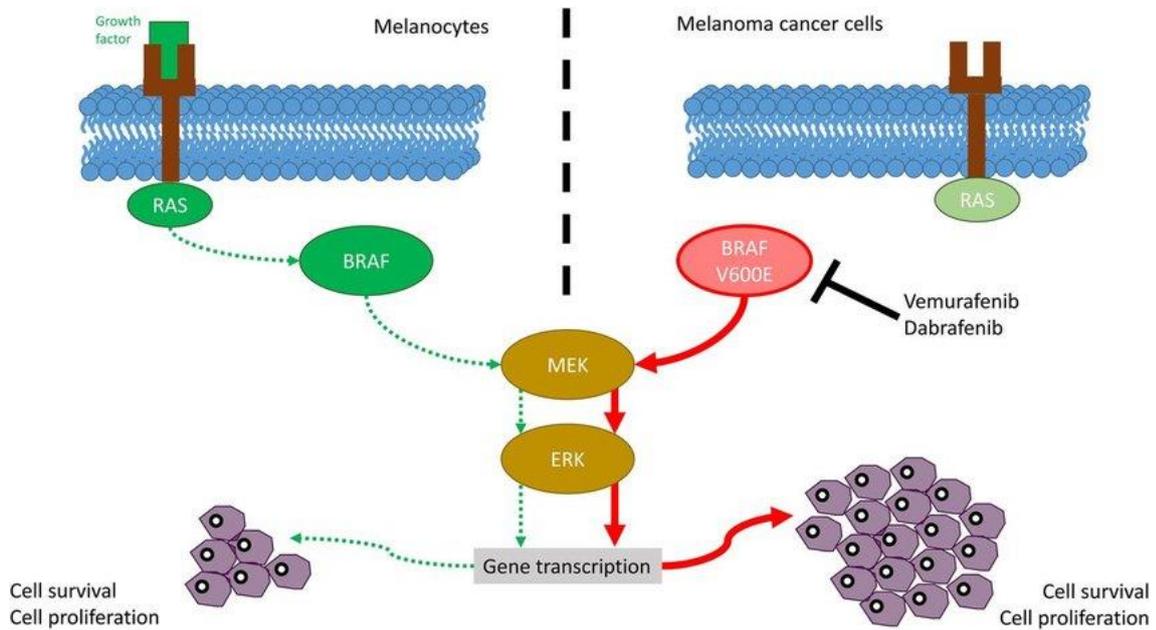
臨床監測項目

1. 監控醫囑遵從性。
2. 電解質、妊娠狀態。
3. 在開始前、治療期間每 2 個月以及停藥後 6 個月內進行皮膚病學評估，以評估新的皮膚惡性腫瘤。
4. 監測發燒反應和感染症狀；包括：葡萄膜炎症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）。
5. 皮膚毒性（包括嚴重的皮膚不良反應）和非皮膚惡性腫瘤的症狀。
6. 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Encorafenib is an ATP-competitive inhibitor of protein kinase B-raf (BRAF) which suppresses the MAPK pathway (Dummer 2018). Encorafenib targets BRAF V600E, V600 D, and V600 K, and has a longer dissociation half-life than other BRAF inhibitors, allowing for sustained inhibition (Dummer 2018). BRAF V600 mutations result in constitutive activation of the BRAF pathway (which may stimulate tumor growth); BRAF inhibition inhibits tumor cell growth. The combination of encorafenib and binimetinib allows for greater antitumor activity in BRAF V600 mutant cell lines; in animal studies, the combination also delayed the emergence of resistance in BRAF V600E mutant cells compared to either drug alone. In BRAF-mutant colorectal

cancer, EGFR-mediated MAPK pathway activation is a resistance mechanism to BRAF inhibitors; the combination of a BRAF inhibitor and anti-EGFR agents has been shown to overcome this resistance mechanism (in nonclinical models). The combination of encorafenib and cetuximab had an anti-tumor effect greater than either agent alone (in an animal model)



藥師小叮嚀

1. 每日一次，隨餐或不隨餐服用皆可。
2. 食物交互作用：與葡萄柚或葡萄柚汁共同給藥可能會增encorafenib的濃度。避免使用葡萄柚或葡萄柚汁。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 定期進行眼科評估並檢查新的或惡化的視力障礙。
5. 監測發燒反應和感染症狀；包括：葡萄膜炎症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）。
6. 皮膚毒性（包括嚴重的皮膚不良反應）和非皮膚惡性腫瘤的症狀。
7. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後（女性2週），避孕藥可能無效。應採有效避孕措施並避免哺乳。
8. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
9. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：葡萄膜炎症狀（例如，眼痛、畏光、視力改變）、皮膚不良反應和非皮膚惡性腫瘤的症狀、肝腎功能、電解質。