

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: (≥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：≤8%；聯合治療：≤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：≤8%；聯合治療：≤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%）、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

- 腎功能不全調整劑量：
 - $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/minute}$ ：無需調整劑量。
 - $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/minute}$ ：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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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	■ 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	■ 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	■ 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。

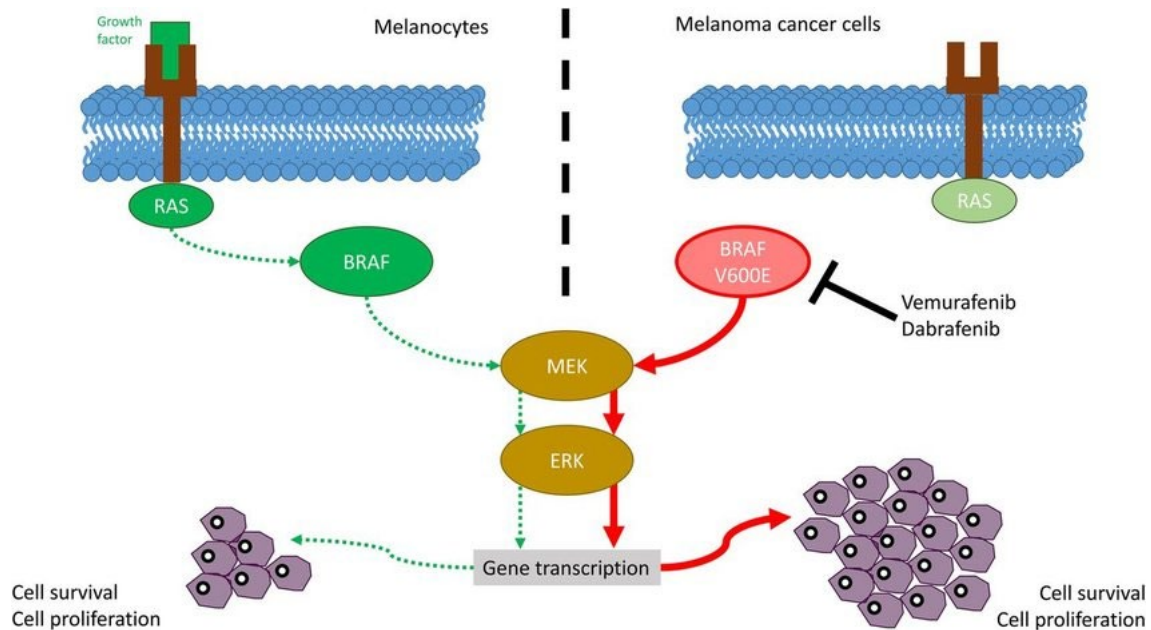
臨床監測項目

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。