

Efficacia a lungo termine del trattamento di combinazione con encorafenib e binimetinib: caso clinico

FRANCESCO SPAGNOLO¹

¹Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Pervenuto il 21 dicembre 2020. Accettato il 15 gennaio 2021.

Riassunto. Il trattamento di combinazione con gli inibitori di BRAF e MEK rappresenta uno standard terapeutico nei pazienti con melanoma avanzato che presentano una mutazione di BRAF in V600. Alle due combinazioni di farmaci già disponibili dal 2015 (dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib), si è aggiunta recentemente la possibilità di prescrivere una terza combinazione di inibitori di BRAF e MEK, encorafenib e binimetinib, che presentano un profilo di attività clinica ed efficacia a lungo termine sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai trattamenti precedentemente registrati, con una minore frequenza di alcuni effetti collaterali che hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, quali l'iperpiressia e la fotosensibilità. In questo articolo, viene presentato e discusso il caso di una paziente con melanoma trattata con encorafenib e binimetinib nel contesto dello studio clinico di fase 3 COLUMBUS con un *focus* sulla sua gestione nel corso della pandemia causata dal virus SARS-CoV-2.

Parole chiave. Binimetinib, BRAF, COLUMBUS encorafenib, melanoma, MEK, targeted therapy.

Long-term efficacy of encorafenib plus binimetinib combined treatment: case report.

Summary. Combination treatment with BRAF plus MEK inhibitors is a standard of care in patients with BRAF-mutant advanced melanoma. In addition to dabrafenib+trametinib and vemurafenib+cobimetinib, a new combination of BRAF and MEK inhibitors, encorafenib and binimetinib, was recently introduced into clinical practice. Encorafenib plus binimetinib achieved similar efficacy to that observed with previously available combinations, but incidence of some toxicities such as pyrexia and photosensitivity, which have a relevant impact on patients quality of life, is lower. In this article, the case of a patient who received encorafenib and binimetinib within the phase 3 trial COLUMBUS is presented and discussed, with a focus on the clinical management during the pandemic caused by SARS-CoV-2 virus.

Key words. BRAF, binimetinib, COLUMBUS encorafenib, melanoma, MEK, targeted therapy.

Introduzione

Il trattamento di combinazione con gli inibitori di BRAF e MEK rappresenta uno standard terapeutico nei pazienti con melanoma avanzato che presentano una mutazione di BRAF in V600^{1,2}. Alle due combinazioni di farmaci già disponibili dal 2015 (dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib)^{3,4}, si è aggiunta recentemente la possibilità di prescrivere una terza combinazione di inibitori di BRAF e MEK, encorafenib e binimetinib, che presenta un profilo di attività clinica ed efficacia a lungo termine sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai trattamenti precedentemente registrati, con una minore frequenza di alcuni effetti collaterali che hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, quali l'iperpiressia e la fotosensibilità⁵⁻⁷. All'ultimo aggiornamento dei dati dello studio randomizzato di fase 3 COLUMBUS con encorafenib+binimetinib, con un follow-up mediano superiore a 4 anni, il regime attualmente in indicazione (encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg x2/die) ha ottenuto una mediana di sopravvivenza globale pari a 33,6 mesi, con una sopravvivenza libera da progressione pari a 14,9 mesi; il 76% dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale o completa al tratta-

mento. Il 16% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali. A 3 anni, il 47% dei pazienti era in vita⁶. Reazioni da fotosensibilità di ogni grado si sono verificate nel 3,6% dei pazienti trattati con la combinazione di encorafenib+binimetinib (contro il 34% di vemurafenib+cobimetinib)⁴, mentre l'iperpiressia di ogni grado si è verificata nel 19,8% dei casi (contro il 59% di dabrafenib+trametinib)^{6,8}. Nella pooled analysis a 5 anni dei due studi di fase 3, la combinazione di dabrafenib+trametinib ha ottenuto una sopravvivenza mediana pari a 25,9 mesi, con una sopravvivenza mediana libera da progressione pari a 11,1 mesi; il 44%, 37% e il 34% dei pazienti erano vivi a 3, 4 e 5 anni, rispettivamente³.

In questo articolo, viene presentato e discusso il caso di una paziente con melanoma trattata con encorafenib e binimetinib nel contesto dello studio clinico di fase 3 COLUMBUS con un *focus* sulla sua gestione nel corso della pandemia causata dal virus SARS-CoV-2.

Caso clinico

La storia oncologica della paziente, nata nel 1947, inizia nel 2003 con l'asportazione di un melanoma del dorso con spessore secondo Breslow 0,6 mm, ul-

cerazione presente, 1 mitosi/mm². Alla biopsia del linfonodo sentinella non si riscontravano localizzazioni metastatiche. Ha eseguito pertanto follow-up dermatologico senza riscontro di recidive di malattia fino a marzo 2015, quando si recava in Pronto Soccorso per dolore addominale. All'ecografia dell'addome eseguita al Pronto Soccorso, si riscontravano nodulazioni sospette per localizzazioni secondarie a livello epatico e dei linfonodi addominali, per cui la paziente veniva riferita al reparto di oncologia medica. Alla stadiazione strumentale con TC total body + encefalo con mezzo di contrasto si riscontravano localizzazioni secondarie polmonari, spleniche, epatiche e linfonodali, oltre a una voluminosa metastasi di pertinenza ileale con invaginazione intestinale. A causa dell'elevato rischio di occlusione intestinale e di sanguinamento, si programmava resezione chirurgica della lesione ileale e dei linfonodi mesenterici. A maggio 2015 la paziente veniva quindi sottoposta a resezione segmentaria di tenue con resezione dei linfonodi del meso; la diagnosi istologica confermava il sospetto di localizzazione metastatica ileale e linfonodale di melanoma, e l'analisi mutazionale riscontrava la presenza della mutazione di BRAF V600E.

Considerato l'alto carico di malattia, e la presenza della mutazione di BRAF, veniva proposto alla paziente l'arruolamento nello studio clinico randomizzato di fase 3 COLUMBUS con encorafenib+binimetinib vs inibitori di BRAF in monoterapia (figura 1). Eseguite tutte le procedure di screening, la paziente risultava eleggibile e veniva randomizzata nel braccio di combinazione con encorafenib 450 mg/die + binimetinib 45 mg x2/die (pari al dosaggio attualmente in indicazione).

A 5 giorni dall'inizio della terapia, la paziente ci contattava per riferire la comparsa di scotomi scintillanti; ritenendo che tale effetto collaterale fosse da imputarsi all'inibitore di MEK, si sospendeva temporaneamente la terapia con binimetinib e si richiedeva consulenza oculistica. A 24 ore dalla sospensione dell'inibitore di MEK, la sintomatologia oculare era già risolta, e alla visita oculistica effettuata il giorno successivo non si riscontrava alcun reperto obiettivo e non sussistevano controindica-

zioni alla ripresa della terapia con binimetinib a dosaggio pieno. Tuttavia, dopo 4 giorni dalla riassunzione del farmaco, ricompariva la sintomatologia soggettiva oculare. Considerato il breve intervallo libero da tossicità oculare, e l'assenza di reperti obiettivi al nuovo esame oculistico, si decideva, in accordo con il protocollo, di riprendere binimetinib con un livello di riduzione di dose, passando quindi da 45 mg a 30 mg ogni 12 ore.

Alla prima rivalutazione strumentale di malattia, eseguita a settembre 2015, si osservava una risposta parziale secondo i criteri RECIST 1.1⁹, con una regressione tumorale superiore al 30% in tutte le sedi (figura 2). Alle rivalutazioni strumentali successive, si dimostrava una progressiva regressione di tutte le lesioni fino all'ottenimento della risposta radiologica completa ad agosto 2016, a circa 14 mesi dall'inizio della terapia con encorafenib+binimetinib, senza il riscontro di ulteriori tossicità eccetto ipercheratosi palmo-plantare di grado 1 gestita con terapia topica (crema all'urea).

A partire da marzo 2020 l'emergenza sanitaria causata dalla pandemia di CoViD-19 ha imposto un adeguamento delle procedure per la gestione della sicurezza della paziente per ridurre il rischio di infezione. Tenendo in considerazione la favorevole tollerabilità al trattamento, l'assenza di sintomi, il lungo intervallo di tempo dall'inizio della terapia (45 mesi, con la maggior parte degli effetti collaterali che si concentrano nei primi 6 mesi di terapia), e in accordo con il *medical monitor* dello studio COLUMBUS, si decideva di proseguire la somministrazione della terapia orale senza alcuna variazione, ma di rimandare alcune procedure quali visita oculistica, visita cardiologica con ecocardiogramma, visita dermatologica. La terapia orale veniva consegnata a domicilio, e la paziente veniva periodicamente sentita telefonicamente per accertarsi dell'assenza di effetti collaterali. Non si sono mai riscontrati episodi di iperipressia.

A oggi (dicembre 2020), a 64 mesi dall'inizio della terapia, la paziente sta bene, mantiene un performance status secondo ECOG pari a 0 e prosegue la terapia con encorafenib+binimetinib all'interno dello studio clinico COLUMBUS in assenza di effetti collaterali (figura 3).

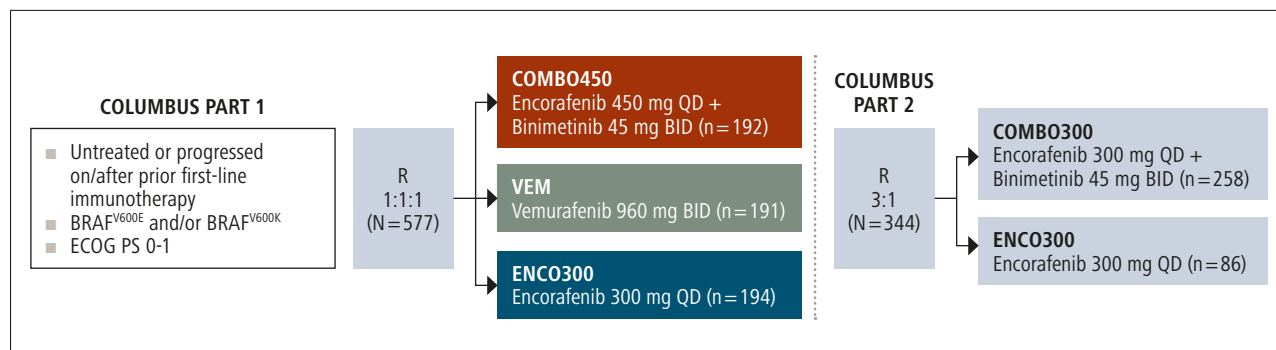


Figura 1. Disegno di studio del trial clinico randomizzato di fase 3 COLUMBUS

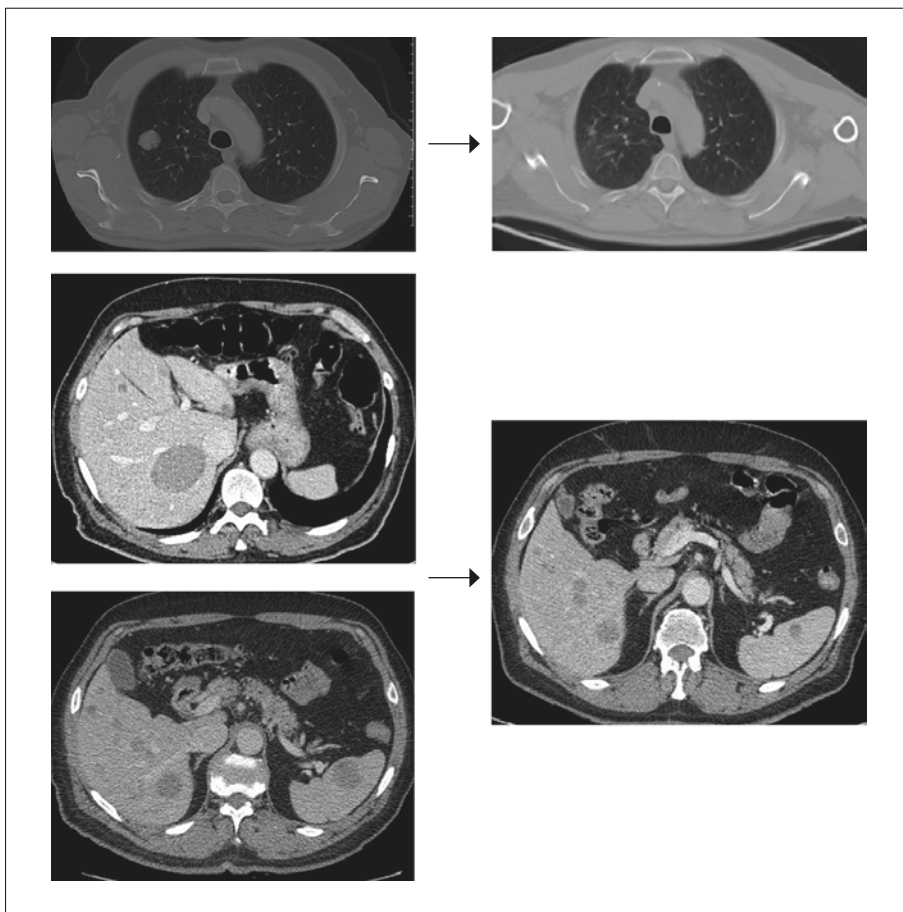


Figura 2. A sinistra, immagini TC delle localizzazioni secondarie a livello polmonare, epatico e splenico al basale; a destra, riscontro di risposta parziale di tutte le lesioni alla prima rivalutazione strumentale, eseguita a 12 settimane dall'inizio della terapia.

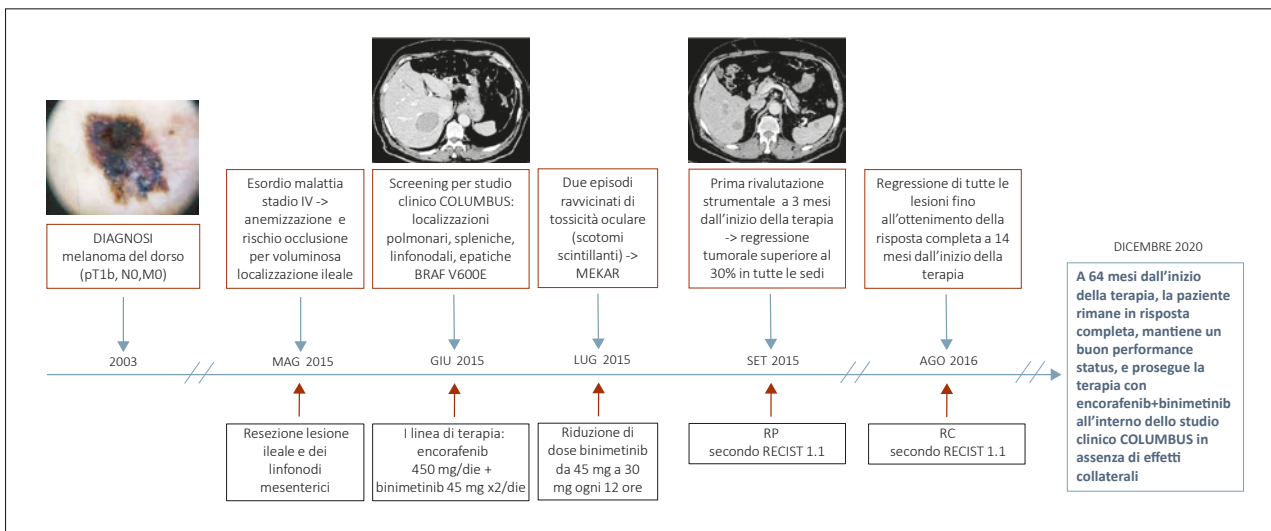


Figura 3. Timeline del percorso di cura della paziente.

Legenda: MEK-AR= MEK adverse reaction; RC= risposta completa; RP= risposta parziale; RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Discussione e conclusioni

La paziente ha ottenuto una risposta completa grazie al trattamento di combinazione con encorafenib + binimetinib. Nello studio clinico COLUMBUS il 20,8%

dei pazienti trattati con il regime di combinazione encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg x2/die ha ottenuto una risposta completa, che è risultata associata a una maggiore probabilità di sopravvivenza a lungo termine⁶.

L'emergenza sanitaria causata dal virus SARS-CoV-2 ha imposto una riorganizzazione dei sistemi sanitari e ha modificato la gestione clinica dei pazienti oncologici, che sono soggetti fragili e a maggior rischio di complicanze¹⁰⁻¹². La modalità di somministrazione della terapia e l'assenza di effetti collaterali hanno consentito di proseguire il trattamento con encorafenib+binimetinib durante l'emergenza sanitaria senza alcuna interruzione.

Nonostante l'ottenimento della risposta completa, e la durata del trattamento superiore ai 5 anni, si è deciso di proseguire il trattamento con gli inibitori di encorafenib+binimetinib, tenendo in considerazione l'assenza di effetti collaterali e la mancanza di dati in letteratura a supporto della sospensione della terapia prima di un'eventuale progressione di malattia. Al contrario, seppur provenienti da casistiche limitate e da analisi retrospettive, i pochi dati riguardanti gli outcome dei pazienti con melanoma avanzato, ai quali è stata sospesa la targeted therapy dopo la risposta completa, dimostrano un rischio di progressione di malattia che va dal 50% al 100%¹³⁻¹⁵. Anche nelle raccomandazioni basate su una consensus conference recentemente pubblicate dall'ESMO non viene raccomandata la sospensione del trattamento con inibitori di BRAF+MEK dopo l'ottenimento della risposta completa¹⁶.

Conflicto di interessi: FS dichiara di ricevere onorari per letture da Roche, MSD, Novartis, BMS.

Bibliografia

1. Queirolo P, Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 35-42.
2. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, et al. Current state of target treatment in BRAF mutated melanoma. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 154.
3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-36.
4. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248-60.
5. 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: 1315-27.
6. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020; 126: 33-44.
7. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019; 119: 97-106.
8. 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: 1631-9.
9. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016; 62: 132-7.
10. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer* 2020; 139: 43-50.
11. Saponara M, Pala L, Conforti F, et al. Patients with locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated with immunotherapy in the era of COVID-19: stop or go? Data from five Italian referral cancer centers. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920977002.
12. Tagliamento M, Spagnolo F, Poggio F, et al. Italian survey on managing immune checkpoint inhibitors in oncology during COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: e13315-e13315.
13. Tolk H, Satzger I, Mohr P, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res* 2015; 25: 362-6.
14. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer* 2016; 115: 1280-4.
15. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res* 2017; 27: 281-7.
16. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020; 31: 1435-48.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Francesco Spagnolo
IRCCS San Martino
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro
Largo Rosanna Benzi 10
16132 Genova
E-mail: francesco.spagnolo85@gmail.com