- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.74.54 Sat, 27 Apr 2024, 03:26:18

Tossicità dei MEK inibitori

Elisa Minenza,
Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

L'immunoterapia è una delle strategie di trattamento in oncologia più interessanti ed innovative. Recentemente l'immunoterapia ha dimostrato di essere potenzialmente efficace in diversi tumori, con un prolungato controllo della malattia in una percentuale importante di pazienti.

I MEK inibitori sono un altro gruppo interessante di farmaci; essi sono stati valutati in numerosi studi, soprattutto per il trattamento del melanoma, dimostrando efficacia soprattutto in combinazione con gli inibitori di BRAF. In particolare, trametinib e cobimetinib sono stati valutati in combinazione rispettivamente con dabrafenib e vemurafenib, con importanti risultati nel melanoma metastatico.

Questi farmaci hanno effetti collaterali caratteristici come ad esempio la tossicità oculare e cardiaca, di solito gestibile senza gravi complicanze.

Parole chiave. Trametinib, cobimetinib.

SUMMARY

MEK inhibitors toxicity

Immunotherapy is one of the most interesting and innovative treatment strategy in oncology. Recently immunotherapy showed potential efficacy in several tumours, with prolonged disease control in a significative percentage of patients.

MEK inhibitors are another group of interesting drug; they have been evaluated in several studies, especially for the treatment of melanoma, when they showed efficacy mostly in combination with BRAF inhibitors. In particular, trametinib and cobimetinib have been evaluated in combination with dabrafenib and vemurafenib respectively, with important results in metastatic melanoma.

These drugs have peculiar side effects, including ocular and cardiac toxicity, usually well manageble.

Key words. Trametinib, cobimetinib.

Introduzione

Nel corso dell'ultimo anno sono stati pubblicati numerosi lavori sull'impiego di MEK inibitori per il trattamento di vari tumori come ad esempio il melanoma metastatico, dove alcuni di questi farmaci sono già stati autorizzati dagli enti regolatori, perché hanno portato ad un aumento della progressione libera di malattia (PFS) e della sopravvivenza (OS).

In particolare, in questo articolo, ci occuperemo di trametinib e cobimetinib, come MEK inibitori, perché sono le molecole su cui recentemente si sono accumulati più dati.

MEK inibitori

Trattando di questa classe di farmaci, faremo riferimento ai più recenti studi nel melanoma avanzato, perché i dati di utilizzo in altre neoplasie sono molto limitati e quindi ricavare il profilo di tossicità è più difficile; nella tabella I riportiamo le principali tossicità emerse dagli studi di fase III.

Circa la metà dei pazienti con melanoma avanzato presenta una mutazione di BRAF, una delle tre proteine, insieme a ARAF e CRAF, della famiglia di chinasi RAF che fanno tutte parte della cascata di trasduzione del segnale delle mitogen-activated protein kinase (MAPK). La mutazione porta ad un'attivazione di BRAF che fosforila e attiva la chinasi MEK che attiva, a sua volta, ERK, l'effettore finale della cascata delle MAPK, con conseguente proliferazione ed aumento della sopravvivenza delle cellule tumorali. L'inibizione di MEK porta ad un blocco dell'attivazione della cascata delle MAPK, potenzialmente anche nei pazienti resistenti all'inibizione di BRAF.

Per tale motivo i MEK inibitori sono stati valutati sia come terapia singola, purtroppo dimostrando un'efficacia limitata[1], sia come terapia di combinazione con gli inibitori di BRAF, con l'obiettivo di ritardare l'insorgenza della resistenza a tali farmaci e prolungare la PFS. La combinazione, inoltre, sembra ridurre la frequenza di alcuni effetti collaterali dei BRAF inibitori come la comparsa di carcinomi cutanei squamocellulari. La combinazione, invece, ha dimostrato solo un'efficacia modesta in pazienti resistenti agli inibitori di BRA[2].

Trametinib

È un inibitore selettivo, allosterico, reversibile di MEK1/MEK2, a somministrazione orale. Nel 2012 sono stati pubblicati i primi lavori[1,3] di cui abbiamo già parlato in precedenza (vedi CASCO 2012 volume 2 n. 3), che hanno valutato trametinib da solo verso chemioterapia e trametinib + dabrafenib. A marzo 2014 è stato pubblicato anche un lavoro sulla qualità di vita dei pazienti dello studio con trametinib verso chemioterapia[4], valutata attraverso il questionario sulla qualità di vita dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); il lavoro ha evidenziato un minore declino funzionale e nello stato di salute ed una minore esacerbazione dei sintomi con trametinib rispetto alla chemioterapia.

Tra la fine del 2014 e l'inizio del 2015 sono stati pubbli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.74.54 Sat, 27 Apr 2024, 03:26:18

Tabella I. ***Principali tossicità della combinazione di BRAF inibitori e MEK inibitori.***

Tossicità	*dabrafenib + trametinib* Studio Long[5] NEJM 2014 (%)	*dabrafenib + trametinib* Studio Robert[7] NEJM 2015 (%)	*vemurafenib + cobimetinib* Studio Larkin[9] NEJM 2014 (%)
Febbre	51	53	26
Fatigue	35		32
Mal di testa	30		35
Nausea	30	35	40
Brividi	30	31	
Artralgie	24	24	32
Diarrea	24	32	56
Rash	23	22	39
Ipertensione	22		
Vomito	20	29	21
Tosse	16		
Edemi periferici	14		
Dolore ad un arto	14		
Riduzione appetito	11		
Dolore addominale	11		
Aumento ALT	11		23
Aumento AST	11		22
Aumento creatin-chinasi			31
Stipsi	11		
Mialgie	11		
Astenia	10		
Vertigini	10		
Nasofaringite	10		
Dolore alla schiena	9		
Secchezza cute	9		
Prurito	8		35
Alopecia	7	6	14
Sindrome mano-piede	5	4	
Ipercheratosi	3	4	10
Papilloma cutaneo	1	2	
Fotosensibilità	4	29	
CR cutaneo squamoso (compreso il cheratoacantoma)	2	1	3
Riduzione frazione eiezione	4	8	8
↑ Intervallo Qt			4
Corioretinopatia	<1	1	13
Distacco di retina	0		9
Vista sfocata	2		
Dermatite acneiforme	8	6	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.74.54 Sat, 27 Apr 2024, 03:26:18

cati due importanti studi di fase III che hanno valutato la combinazione di trametinib con dabrafenib.

Il primo[5] è uno studio doppio cieco, randomizzato, che ha confrontato dabrafenib + trametinib verso dabrafenib + placebo, su 423 pazienti con melanoma stadio IIIC non resecabile o IV, con mutazione BRAF V600E o V600K, mai trattati in precedenza. La dose di dabrafenib era 150 mg x 2/die e quella di trametinib 2 mg/die. Lo studio ha evidenziato una PFS di 9,3 mesi verso 8,8 mesi (un vantaggio statisticamente significativo ma di soli 0,5 mesi); le risposte sono state 67% verso 51%; a 6 mesi c'è un trend in favore della combinazione per la sopravvivenza globale.

Gli effetti collaterali sono risultati simili nei due bracci con una frequenza elevata (95% verso 96%), e un grado 3 nel 32% e 34% rispettivamente, anche se una discontinuazione permanente della terapia si è verificata nel 9% dei casi con la combinazione verso 5% con dabrafenib + placebo e una riduzione di dose si è resa necessaria nel 25% verso 13%; gli eventi di grado 3-4 si sono verificati nel 35% vs 37% dei casi. L'evento collaterale più frequente nei due bracci è risultato la febbre (51% verso 28%) che è anche il motivo più frequente di discontinuazione della terapia; seguono fatigue (35% vs 35%), mal di testa (30% vs 29%), nausea (30% vs 26%) , brividi (30% vs 16%), artralgie (24% vs 27%), diarrea (24% vs 14%), rash (23% vs 22%) e ipertensione (22% vs 14%). Nel braccio con la combinazione sono risultati meno frequenti il carcinoma cutaneo squamocellulare (2% vs 9%) e l'ipercheratosi cutanea (3% vs 32%). Non si sono verificati casi di occlusione venosa retinica. In generale possiamo quindi concludere che l'effetto collaterale più frequente ed invalidante della combinazione dabrafenib + trametinib è la febbre, anche perché il 63% dei pazienti che aveva manifestato febbre ha avuto un secondo episodio e il 47% tre o più episodi. Per la gestione della febbre in circa il 15% dei pazienti è stata effettuata una terapia con steroidi per 3 o più settimane dopo il primo o secondo episodio.

Successivamente è stato anche pubblicato un lavoro[6] sulla qualità di vita legata allo stato di salute (healht-related quality of life, HRQoL) nei pazienti arruolati nello studio, valutato attraverso il questionario sulla qualità di vita C30 dell'EORTC. Con tutte le limitazioni legate alla valutazione sulla qualità di vita, il lavoro ha comunque evidenziato una migliore preservazione della HR-QoL ed un miglioramento del dolore con la combinazione; un trend in favore della combinazione è stato registrato per gli aspetti funzionali (dimensione fisica, sociale, di ruolo, emozionale e cognitiva), mentre per i sintomi nausea e vomito, diarrea, dispnea e stipsi è stato riportato un trend in favore della monoterapia.

Il secondo studio[7] ha confrontato dabrafenib + trametinib verso vemurafenib su 704 pazienti con melanoma metastatico, mutazione BRAF V600; le dosi impiegate erano dabrafenib 150 mg x 2/die, trametinib 150 mg x 2/die e vemurafenib 960 mg x 2/die. I risultati hanno evidenziato una PFS di 11,4 verso 7,3 mesi e risposte nel 64% verso 51%. Simili sono risultate nei due bracci le percentuali di effetti collaterali (91% vs 98%, di cui quelli di grado 3-4 nel 53% vs 63%), di discontinuazione permanente della terapia (13% vs 12%) e di riduzione della dose (33% vs 39%). La causa più frequente per l'interruzione o riduzione di dose è risultata la febbre nel braccio con la combinazione e il rash cutaneo nel braccio con vemurafenib. Gli eventi avversi che sono risultati più frequenti nel braccio con la combinazione sono risultati la febbre (53%), la nausea (35%), la diarrea (32%), i brividi (31%), la fatigue, il mal di testa e il vomito (29%); nel braccio con vemurafenib, invece, i più frequenti erano gli effetti collaterali cutanei quali rash (43%), reazioni di fotosensibilità (22%), sindrome mano-piede (25%), papillomi cutanei (23%), carcinomi squamocellulari e cheratoacantomi (18%), ipercheratosi (25%). Da segnalare, inoltre, una riduzione della frazione di eiezione cardiaca di grado 2-3 nell'8% dei pazienti nel braccio con la combinazione, due casi di corioretinopatia di grado 1 sempre nel braccio con la combinazione ed un caso di occlusione venosa retinica nel braccio con vemurafenib. La febbre, effetto collaterale più frequente nel braccio con la combinazione, viene riferita di facile gestione con trattamenti sintomatici o interruzioni temporanee dei farmaci che possono essere ripresi dopo 24 ore senza febbre.

Cobimetinib

È un potente e selettivo MEK inibitore a somministrazione orale. Dagli studi di fase 1 che hanno valutato l'utilizzo in monoterapia, gli effetti collaterali più frequenti sono risultati diarrea, rash, fatigue, edemi.

Nel 2014 sono stati pubblicati due importanti lavori riguardanti la combinazione di vemurafenib con cobimetinb in pazienti con melanoma avanzato BRAF mutati. Ad agosto è stato pubblicato uno studio di fase 1b che ha valutato la combinazione su 129 pazienti mai trattati oppure in progressione a vemurafenib[8], determinando la sicurezza e la tollerabilità dei farmaci alla dose di 960 mg x 2/die di vemurafenib + 60 mg/die per 21 giorni sì e 7 no di cobimetinib. Con questa schedula di trattamento le tossicità più frequenti sono risultate la diarrea (64%), il rash non acneiforme (60%), l'aumento degli indici epatici (50%), la fatigue (48%), la nausea (45%) e la fotosensibilità (40%).

A novembre è stato pubblicato lo studio di fase 3 randomizzato[9] che ha valutato su 495 pazienti mai trattati per melanoma stadio IIIC o IV con mutazione BRAF V600 vemurafenib + cobimetinib verso vemurafenib + placebo. Le dosi utilizzate erano 960 mg x 2/die per il vemurafenib e 60 mg/die per 21 giorni ogni 28 per cobimetinib. I risultati hanno evidenziato una PFS mediana di 9,9 mesi verso 6,2 mesi, con un tasso di risposte complete/parziali di 68% verso 45%; l'analisi ad interim della sopravvivenza a 9 mesi è risultata dell'81% verso 73%. La combinazione non ha evidenziato una differenza significativa nell'incidenza di effetti collaterali: complessivamente, il 95% dei pazienti nel braccio di combinazione e il 96% nel braccio vemurafenib + placebo hanno avuto effetti collaterali; quelli di grado 3 o superiore sono risultati del 65% verso 59%, e il tasso di sospensione della terapia è stato del 13% verso 12%.

Gli eventi avversi più frequenti con la combinazione rispetto alla monoterapia sono risultati diarrea nausea, vomito, fotosensibilità, aumento delle transaminasi e della creatin-chi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.74.54 Sat, 27 Apr 2024, 03:26:18

nasi, retinopatia; meno frequenti sono risultati, invece, carcinomi cutanei squamocellulari, cheratoacantomi, alopecia e artralgie. Simili sono risultati la febbre e la tossicità cardiaca (riduzione della frazione di eiezione e prolungamento del QT).

Va sottolineato che molti eventi avversi dei MEK inibitori sono comuni anche ad altri nuovi farmaci utilizzati nel melanoma, come ipilimumab e anti-PD1. In generale si tratta di tossicità ben gestibili; i gradi lievi possono essere trattati con farmaci sintomatici e non richiedono una sospensione del farmaco o una riduzione di dose. Nei gradi moderati-severi si ricorre, invece, quasi sempre ad una sospensione temporanea e alla ripresa del farmaco alla risoluzione dell'evento, spesso a dose ridotta[10].

- *Febbre*: compare in genere dopo qualche giorno dall'inizio del trattamento e si accompagna a malessere generale; può essere trattata con paracetamolo, se necessario steroidi come il prednisone a basse dosi e nei casi più importanti con la sospensione del farmaco.
- *Diarrea*: è quasi sempre di grado lieve-moderato e può essere trattata con modificazione della dieta e/o sintomatici come la loperamide.
- *Ipertensione*: è un effetto collaterale abbastanza frequente per cui si richiede il monitoraggio della pressione arteriosa e l'eventuale introduzione o l'adeguamento della terapia farmacologica.
- *Complicanze cardiache*: si può verificare una riduzione della frazione di eiezione in una bassa percentuale di pazienti per cui, probabilmente, in assenza di una storia di cardiopatia, non è giustificato il monitoraggio ecocardiografico di routine. Si può avere, inoltre, un prolungamento dell'intervallo QT che non è riportato con i MEK inibitori da soli, ma con la combinazione anche se anch'esso è un'evenienza rara; può essere utile, comunque, effettuare un ECG e il controllo degli elettroliti basale, dopo un mese di trattamento e dopo ogni modifica di dose.
- *Complicanze oftalmologiche*: con i MEK inibitori sono segnalate complicanze retiniche che si manifestano in genere con riduzione dell'acuità visiva o visione sfocata e che possono essere segno anche di un distacco di retina. Anche se rare, quindi, è importante istruire il paziente a riportare ogni cambiamento anche minimo della vista ed effettuare una valutazione oculistica basale in pazienti con problemi preesistenti come, ad esempio, il glaucoma.

Conclusioni

Si tratta, in conclusione, di farmaci molto interessanti, che hanno una potenziale efficacia in molte neoplasie ed il cui profilo di tossicità è diverso da quello della chemioterapia tradizionale, ma in genere ben gestibile, anche se ovviamente l'impiego nella pratica clinica porterà ad una maggiore conoscenza anche di possibili tossicità più rare. •

Bibliografia

1. *Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Eng J Med 2012; 367: 107-14.*
2. *Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. J Clin Oncol 2014; 32: 3697-3703.*
3. *Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Eng J Med 2012; 367: 1694-703.*
4. *Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, et al. Functionl and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. Ann Oncol 2014; 25: 700-6.*
5. *Long GV, Stroyakovskiy HG, Levchenko E, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 13: 1877-88.*
6. *Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of life impact in a randomized phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer 2015; 51: 833-40.*
7. *Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined danrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 1: 30-39.*
8. *Ribas A, Gonzales R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF (V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol 2014; 15: 954-65.*
9. *Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 13: 1867-76.*
10. *Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol 2015; 7: 122-36.*