

# Terapia Combinada de Dabrafenib/ Trametinib Para el Melanoma: una Herramienta de Enfermería de la Iniciativa de Enfermería Para el Melanoma

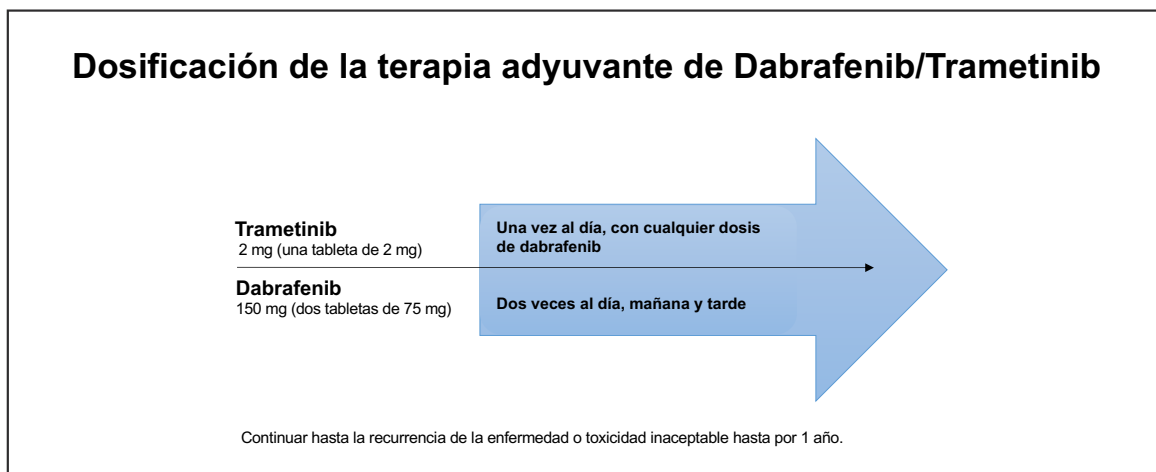
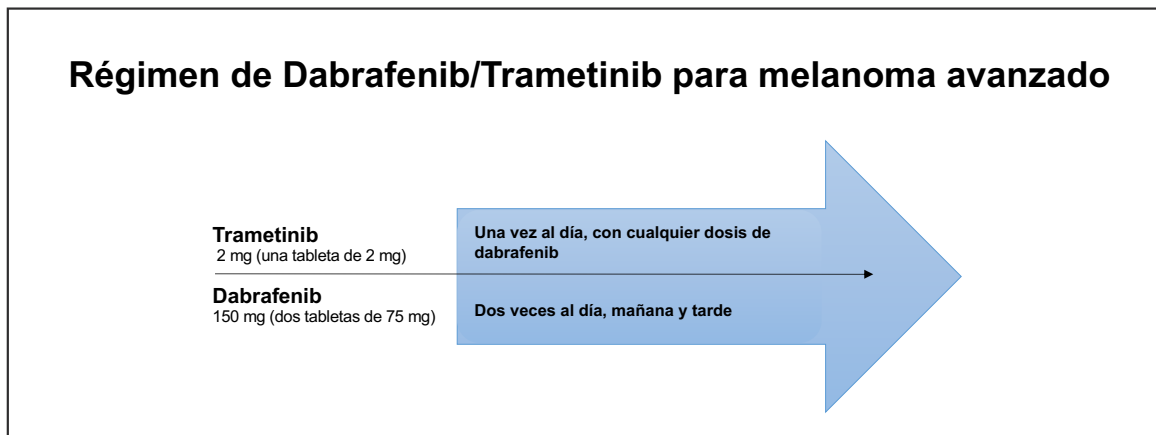
Dabrafenib ( Tafinlar<sup>®</sup>) / trametinib ( Mekinist<sup>®</sup>) es una terapia combinada BRAF/MEK. Dabrafenib es un inhibidor de algunas formas mutadas de la cinasa BRAF y trametinib es un inhibidor de MEK1 y MEK2. Aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma tienen una forma mutada de la proteína BRAF en sus tumores. La terapia combinada de inhibidores de MEK/BRAF está asociado con una mejor tasa de respuesta y supervivencia comparado con la monoterapia con inhibidores de BRAF.

La combinación, además, disminuye las tasas de tumores cutáneos secundarios asociados a la monoterapia con BRAF. La combinación de dabrafenib/trametinib recibió la aprobación inicialmente por parte de FDA para el tratamiento de los melanomas cutáneos no resecables o metastásicos portadores de la mutación BRAF V600E o V600K. Más recientemente, un año de tratamiento adyuvante de la combinación BRAF/MEK demostró mejoría de la supervivencia libre de recaída y un beneficio clínico en la supervivencia en comparación con placebo. En abril de 2018, la FDA aprobó dabrafenib/trametinib en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III resecado portadores de mutaciones BRAF V600E o V600K.

Este documento es parte de un conjunto de herramientas destinado a ayudar a enfermeras en el manejo y optimización de la terapia dirigida en los pacientes con melanoma candidatos a estas nuevas dianas.

# DOSIFICACIÓN/ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Tanto dabrafenib como trametinib son fármacos (capsulas) de administración oral. Para el melanoma irresecable o metastásico (y en la dosis completa), dabrafenib 150 mg se toma dos veces al día. (una vez por la mañana y otra por la noche, 12 horas entre dosis) para una dosis diaria total de 300 mg. Trametinib 2 mg se toma una vez al día a la misma hora todos los días, preferiblemente con la mañana o noche (ver diagrama). Ambos fármacos se deben mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Para el melanoma adyuvante, dabrafenib 150 miligramos también se toma dos veces al día. Trametinib 2 mg se toma una vez al día a la misma hora todos los días. El régimen se continúa hasta que la enfermedad reaparece o hasta una toxicidad inaceptable por un máximo de 1 año (ver diagrama)



# DOSIFICACIÓN/ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

(CONTINUACIÓN)

- Dabrafenib/trametinib y dabrafenib deben tomarse con el estómago vacío: al menos 1 hora antes de comer o al menos 2 horas después de la comida ingerida. Las capsulas de dabrafenib no deben abrirse, aplastarse o romperse.
- Dabrafenib se puede conservar a temperatura ambiente.
- Trametinib debe conservarse en la nevera.
  - » Educar al paciente en la necesidad de mantener trametinib en la nevera, en su bote original y con la tapa cerrada para protegerlo de la luz, humedad o del calor.
  - » Si el paciente está de viaje, debe mantener trametinib en una nevera portátil.
  - » Los datos de conservación de trametinib muestran que estas capsulas mantenidas fuera de la nevera hasta 30 días en el bote abierto no se dañan si se mantienen a una temperatura < 30°C. Las enfermeras pueden aconsejar a los pacientes que sin darse cuenta han dejado trametinib fuera de la nevera para simplemente mantener el medicamento fresco y devolverlo al refrigerador tan pronto como sea posible.
- Se debe evitar la administración simultánea de inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C8 con dabrafenib. Además, dabrafenib es un inductor de CYP3A4, CYP2C8 y varias otras enzimas CYP; el uso concomitante de drogas que son sustratos de estas enzimas resulta en pérdida de eficacia de estas drogas (por ejemplo, anticonceptivos hormonales o inhibidores de la bomba de protones)

# EFFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO

- Los posibles eventos adversos (AE) relacionados con el tratamiento deben discutirse con los pacientes antes de iniciar la terapia con trametinib/dabrafenib. Pacientes deberían ser informados de la importancia de reportar inmediatamente algún cambio en su salud que puede reflejar un efecto relacionado con el tratamiento.
- Los AE asociados con el tratamiento con trametinib/dabrafenib se pueden dividir generalmente en aquellos que son más comunes (típicamente son leves o moderados) y los menos comunes pero más graves. La tabla 1 muestra los AE más comunes y los menos frecuentes asociados a dabrafenib/trametinib así como otros AE (Anexos 1 y 2)

**Tabla 1. AE asociados con dabrafenib / trametinib**

Categoría	Ejemplos	Guía de tratamiento (Apéndice número)
Más común	Fiebre/pirexia .....	1
	Toxicidades de la piel (erupción) .....	1
	Hipertensión	
	Escalofríos .....	2
	Tos .....	2
	Dolor de cabeza .....	2
	Edema periférico .....	2
	Artralgia/mialgia .....	2
	Anorexia .....	2
	Gastrointestinal .....	2
	- Estreñimiento/abdominal dolor	
	- Náuseas vómitos	
Menos común pero grave	Nuevos tumores .....	1
	- Cutánea (p. ej., de células basales o de células escamosas, queratoacantoma, nuevo melanoma)	
	- No cutáneo	
	Toxicidad ocular .....	1
	Cardiovascular	
	- Miocardiopatía (FEVI) .....	1
	- Hemorragia .....	2
	- Tromboembolismo venoso (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) .....	2
	- Anemia hemolítica .....	2
	Colitis y perforación gastrointestinal .....	2
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis .....	2	
Toxicidad renal .....	2	

# EFFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO.

(CONTINUACIÓN)

- Los efectos graves o a veces, los AE moderados se manejan con interrupciones o reducciones de los fármacos. En algunos casos, la derivación a cardiología, dermatología u oftalmología es necesario.

**Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para trametinib y dabrafenib**

<b>Dabrafenib</b>	<b>Reducción de dosis desde 150 miligramos, oralmente, dos veces al día a</b>
Primera reducción de dosis Segunda reducción de dosis Tercera reducción de dosis Subsecuente	100 mg por vía oral dos veces al día 75 mg por vía oral dos veces al día 50 mg por vía oral dos veces al día Suspender permanentemente si no puede tolerar 50 mg por vía oral dos veces al día
<b>Trametinib</b>	<b>Reducción de dosis desde 2 miligramos una vez al día</b>
Primera reducción de dosis Segunda reducción de dosis Modificación posterior	1,5 mg por vía oral una vez al día 1 mg por vía oral una vez al día Suspender permanentemente si no puede tolerar 1 mg por vía oral una vez al día

# MENSAJES IMPORTANTES

- Antes de comenzar la terapia diana, los pacientes que hayan recibido previamente inmunoterapia deben ser monitorizados estrechamente para detectar precozmente posibles toxicidades que pueden acontecer con ambos tratamientos y que pueden resultar en acúmulo de AE.
  - » El potencial de interacción farmacológica de dabrafenib/trametinib es importante y no debe olvidarse:» Dabrafenib es metabolizado por CYP 3A4 y 2C8 y también induce CYP3A4 2C8 y otros enzimas .Por lo tanto, la eficacia de dabrafenibi puede verse reducido por agentes administrados concomitantemente. También puede bajar la concentración y eficacia de fármacos concomitantes.
  - » Se puede educar al paciente en la atención personalizada por una sola farmacia que pueda familiarizarse con sus medicamentos y así, evitar duplicidad de fármacos o toma de medicamentos que puedan interaccionar.
- Los pacientes deberían ser vistos por un dermatólogo antes de comenzar el tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento, y como mucho, 7 meses después de discontinuar su tratamiento.
- Los nuevos cánceres de piel a menudo se presentan inicialmente como una nueva verruga, una llaga en la piel o un bulto rojizo que sangra o como un lunar que cambia de tamaño o color. Los pacientes deberían ser conscientes de esta asociación y aconsejados para acudir de inmediato a médico de referencia.
- Aconsejar documentar con fotografías sus lesiones para poder mostrarlas y hacer un seguimiento con su dermatólogo.

## PREGUNTAS & RESPUESTAS

### D. Cuánto dura la fiebre?

**R.** Durante los ensayos, se produjo pirexia con la terapia con inhibidores de BRAF/MEK en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La fiebre generalmente comienza después de aproximadamente 30 días de tratamiento, dura de 2 a 3 días y, por lo general, mejora después de 6 meses. Su paciente debe comunicarse con el equipo de oncología si comienza a experimentar pirexia. Para pirexia entre 37,2-38,5°C, los pacientes toman antipiréticos indicados por su oncólogo. También asegúrese de que su paciente esté bebiendo mucha agua. Para una fiebre superior a 38,5°C, lo más probable es que el miembro del equipo de oncología interrumpa el inhibidor BRAF, y si la temperatura es superior a 40°C, su médico suspenderá ambos y verá al paciente en clínica. El paciente puede necesitar atención de apoyo, como hidratación intravenosa y comenzar con dosis bajas de prednisona según lo recomendado por la información de prescripción. Algunos pacientes pueden necesitar un descanso de tratamiento y reducción de dosis hasta que desaparezca la fiebre. Mantenerse bien hidratado es muy importante, especialmente con temperaturas más altas, para evitar deshidratación.

### D. Cuanto tiempo deberá tomar la terapia de BRAF/MEK?

**R.** En el entorno de enfermedad no resecable o metastásica, es probable que los pacientes continúen la terapia si su enfermedad está respondiendo y si están tolerando los medicamentos. Durante los ensayos clínicos, los pacientes que tuvieron que suspender la terapia fueron aquellos que tenían progresión de la enfermedad o tenían toxicidades moderadas a graves que afectaron su calidad de vida y que requirieron dosis reducción, o discontinuación.

En el entorno adyuvante, los pacientes continuarán la terapia durante 1 año, siempre que su enfermedad no reaparezca y estén tolerando los medicamentos. Durante los ensayos clínicos, los pacientes que tuvieron que suspender la terapia fueron aquellos que tuvieron recurrencia de la enfermedad o alguna toxicidad severa que afectado su calidad de vida y requeró dosis reducción, o discontinuación.

# RECURSOS PARA PACIENTES

## **Melanoma España**

<http://www.melanomaespana.es/>

## **Novartis**

<https://www.novartis.com/diseases/advanced-melanoma>



## RECURSOS ADICIONALES

Czupryn M, & Cisneros, J. BRAF/MEK inhibitor therapy: consensus statements from the faculty of the Melanoma Nursing Initiative on managing adverse events and potential drug interactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2017; 21 (suppl): 11-29.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43: 235-243. doi:10.1188/16.ONF.235-243

de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57. doi:10.1007/s11864-016-0434-0

Cómo para Llevar Tafinlar + mequinista. Disponible en: <https://www.tafmek.com/dosing/oral-dosing>

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib for stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1813-1823.

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:218-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway-targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. In press.

Tafinlar [paquete insertar]. <https://www.tafmek.com/safety/important-safety-information>

Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-136.

Haga clic aquí para descargar planes de acción para personalizar para sus pacientes. Estos materiales se encuentran actualmente alojados juntos en esta misma página web.

# APPENDIX 1

Los CSP para pirexia, toxicidad cutánea, cardiotoxicidad y toxicidad ocular a los que se hace referencia aquí se encuentran en la sección CSP en la página en español del sitio web de MNI (TheMelanomaNurse.org).

No encontrará CSP específicos para dabrafenib/trametinib (es decir, se discute todo lo relevante relacionado con los inhibidores BRAF/MEK).

Haga clic en el enlace a continuación para acceder a los CSP, que también se pueden imprimir desde el sitio:

Estos materiales se encuentran actualmente alojados juntos en esta misma página web.

## APPENDIX 2

### Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en el Cuidado Paso a Paso para trametinib/dabrafenib

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de manejo y anticipación*
Anorexia	Disminución del apetito (ocurre a tasas más altas en pacientes anciano )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar el peso; preguntar al paciente sobre hábitos alimentarios/ apetito. Aconsejar modificaciones dietéticas si fuera necesario.</li> <li>• Anticipar la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (ingesta oral alterada) o Grado 3/4 (pérdida de peso significativa o desnutrición o consecuencias amenazantes)</li> </ul>
Artralgias/mialgias	Hinchazón o dolor en las articulaciones, o rigidez, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntar a los pacientes sobre los síntomas en las articulaciones; cuidado estándar (analgesia y antiinflamatorios)</li> <li>• Anticipar la suspensión del tratamiento para toxicidades intolerables Grado 2 (dolor moderado, limitando instrumental AVD) o grado3 (grave dolor y autocuidado AVD limitaciones)</li> </ul>
Escalofríos	Sensación de temblor/frío en ausencia de fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregunte sobre los síntomas, incluidos los síntomas relacionados con fiebre grave</li> <li>• Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (temblores moderados) o Grado 3 (escalofríos severos o prolongados que no responden a antiinflamatorios)</li> </ul>
Estreñimiento/ dolor abdominal	Heces poco frecuentes/ dificultad para defecar, dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar líquidos; fibra; laxantes Considerar apropiado pruebas para evaluar intestino</li> <li>• Anticipar la suspensión del tratamiento para toxicidades intolerables Grado 2 (persistencia síntomas de estreñimiento o dolor moderado limitante AVD), dolor grave o síntomas de obstrucción (grado 3-4)</li> </ul>
Tos	Tos seca, falta de aire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educar a los pacientes en la necesidad de reportar estos síntomas de forma precoz. descartar causa infecciosa neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial); saturación de oxígeno monitorizar la (pulsioximetría) y considerar radiografía de tórax;</li> <li>• Anticipe la suspensión del tratamiento para toxicidad intolerable Grado 2 (moderado) limitando AVD) o Grado 3 (síntomas graves)</li> </ul>

## Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en el Cuidado Paso a Paso para trametinib/dabrafenib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de manejo y anticipación*
Trombosis venosa profunda	Hinchazón, dolor en las piernas, falta de respiración de sus miembros	<ul style="list-style-type: none"> <li>educar al paciente en la consulta precoz ante dolor o hinchaz</li> <li>Anticipar la suspensión del tratamiento de trametinib para TVP Grado 2 (sin complicaciones y la discontinuación si no mejora después de 3 semanas; sin modificación de la dosis de dabrafenib para TEP no complicados</li> </ul>
Edema	Hinchazón de extremidades, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es mas frecuente en ancianos. Informar a los pacientes. Cuidados básicos. La derivación a cardiología está indicada.</li> <li>Anticipar la suspensión del tratamiento para toxicidades intolerables Grado 2 (hinchazón moderado, limitando las AVD instrumentales) o Grado 3 (inflamación severa)</li> </ul>
Toxicidad embriofetal	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trametinib/dabrafenib puede causar daño fetal. Los hombres y mujeres en edad fértil deben utilizar medios anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con trametinib/dabrafenib y durante 4 meses después interrumpir el tratamiento con trametinib/dabrafenib</li> </ul>
Fatiga	agotamiento no aliviado por descanso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preguntar a los pacientes sobre el nivel de energía; evaluar posible contribución de factores, incluyendo la infección, la progresión de la enfermedad, y hematológicos o anomalías bioquímicas.; Cuidados estándar.</li> <li>Anticipo la interrupción del tratamiento para la fatiga que no se alivia con el descanso y limite AVD (Grado 2/3)</li> </ul>
Dolor de cabeza	Dolor y/o cambio en visión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede ser multifactorial. Para síntomas severos o persistentes, considere otras causas como sangrado en el cerebro, descontrol hipertensión, deshidratación, nueva enfermedad del SNC u otras causas; o las evaluaciones de la TA Valorar la resonancia magnética</li> <li>Anticipar la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (dolor moderado) o Grado 3 (dolor severo, limitando autocuidado AVD)</li> </ul>
Anemia hemolítica (en pacientes con deficiencia G6PD)	Piel amarilla, debilidad o mareo, falta de respiración	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar pacientes con déficit G6PD aconsejar al paciente para reportar cualquier síntoma pre</li> </ul>
Hemorragia	Heces negras/alquitrán sangre en orina; dolores de cabeza; tos o vómitos con sangre; dolor abdominal ;inusual vaginal sangrado ; fatiga; mareo o debilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de síntomas. La intervención médica puede estar indicada.</li> <li>Anticipo la suspensión del tratamiento para toxicidad intolerable Grado 2 (moderado) o grado 3/4 (hemorragia grave que requiere transfusión o intervención</li> </ul>

## Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en el Cuidado Paso a Paso para trametinib/dabrafenib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de manejo y anticipación*
Hiper glucemia	Affaticamento, poliuria, polidipsia, mal di testa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controle la glucosa en ayunas/hemoglobina A1C (particularmente en pacientes con diabetes/hiper glucemia preexistente); aconsejar a los pacientes que informen sobre aumentos de sed/micción. Ajustar antidiabéticos.</li> <li>Interrumpir por toxicidad intolerable grado 2 (glucosa &gt;160- 250 mg/dL) o CGrado 3/4 ( glucosa &gt;250 mg/dL)</li> </ul>
Náuseas vómitos	Vomito, nausea, dolore a livello dei quadranti addominali superiori di destra o di sinistra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuidado estándar con antieméticos.</li> <li>Podría indicar hepatotoxicidad; controlar LFT/lipasa/amilasa</li> <li>Anticipar la suspensión del tratamiento paratoxicidad intolerable Grado 2 (ingesta oral) disminución o 3 -5 episodios de vómitos en 24 horas) o Grado 3/4 (inadecuado oral consumo o ≥6 episodios vómitos en 24 horas o consecuencias amenazantes)</li> </ul>
Embolia pulmonar (TEP)	Respiro corto/dolore toracico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si tienen dificultad para respirar, dolor torácico Estudio apropiado para detectar TEP.</li> <li>Interrumpir trametinib y discontinuar permanentemente sino mejora después 3 semanas o por riesgo vital. Suspender definitivamente si no se recupera a grado 0-1</li> <li>Interrumpir dabrafenib. Pautar anticoagulantes durante al menos 6 meses.</li> </ul>
Neumonitis (enfermedad intersticial pulmonar)	Tosse di nuova insorgenza, dispnea, ipossia, versamento pleurico o infiltrazione polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Educar al paciente en el reporte precoz de estos síntomas.</li> <li>Anticipar la suspensión permanente de trametinib; no modifique la dosis de dabrafenib</li> </ul>
Toxicidad renal	Diminuzione della produzione diurine, sangue nelle urine, gonfiore delle caviglie, diminuzione dell'appetito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medir la creatinina sérica antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento; controlar la función renal</li> <li>Anticipar la suspensión del tratamiento con grado 2 intolerable (eGFR o CrCl ) 59 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ) o Grado 3/4 (eGFR o CrCl ≤29 mL/ min/1.73 m<sup>2</sup> )</li> </ul>

\*Cuando se requiera suspender el tratamiento, reanude la terapia a un nivel de dosis más bajo tras una mejoría a Grado 0 a 1. Grado 4 persistente o recurrente, o grado 3 recurrente o eventos grado 2 intolerable recurrentes, valorar suspender definitivamente terapia dirigida.