

Combinação de encorafenib/ binimetinib na Terapêutica do Melanoma

Uma ferramenta da Iniciativa de Enfermagem para o Melanoma (MNI)

Encorafenib (Braftovi™)/binimetinib (Mektovi®) está indicada no tratamento de doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K. O encorafenib é um inibidor de algumas formas mutadas da BRAF quinase, incluindo BRAF V600E e V600K. Cerca de metade dos doentes com melanoma têm uma forma mutada da proteína BRAF nos seu(s) tumor(es). O binimetinib é um inibidor de MEK1 e MEK2.

A terapêutica combinada com inibidor de BRAF/MEK está associada a uma resposta tumoral superior e melhor sobrevida do doente, quando comparada com a terapêutica com inibidor de BRAF em monoterapia (vemurafenib ou encorafenib). Esta combinação de inibidores BRAF/MEK de segunda geração, encorafenib/binimetinib, foi desenvolvida para otimizar as propriedades farmacológicas em termos de melhoria de eficácia (aumento da atividade anti alvo) e tolerabilidade (redução dos efeitos fora do alvo).

Este documento faz parte de um kit geral de ferramentas destinado à enfermagem e que tem como objetivo auxiliar os enfermeiros a otimizar a abordagem terapêutica dos doentes com melanoma, submetidos às terapêuticas anti- melanoma mais recentes.

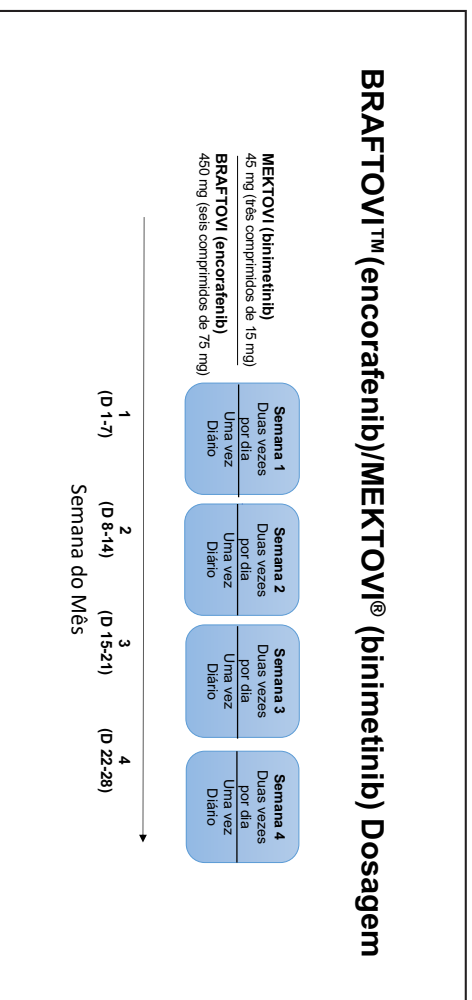
DOSAGEM/ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Tanto o encorafenib como o binimetinib são medicamentos administrados por via oral. Binimetinib é administrado na dose de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes por dia e encorafenib 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, de acordo com os regimes de tratamento abaixo descritos. A dose de encorafenib pode ser ingerida ao mesmo tempo que toma uma das doses de binimetinib. O cronograma repete-se até à progressão da doença ou quando surgir toxicidade inaceitável.

- Se o doente se esquecer de uma dose de encorafenib ou binimetinib, instrua os doentes da seguinte forma:
 - » Binimetinib: não tome uma dose esquecida se estiver dentro de 6 horas de quando a próxima dose é devida. Em vez disso, espere e tome a dose no horário normal
 - » Encorafenib: Não tome uma dose esquecida se estiver dentro de 12 horas de quando a próxima dose é devida. Em vez disso, espere e tome a dose correta no horário normal
 - » O dobro da dose de binimetinib ou encorafenib **NÃO** deve ser tomado para compensar uma dose esquecida
 - » Não tome uma dose adicional de binimetinib ou encorafenib se ocorrer um vômito durante ou após a administração. Continue com a próxima dose no horário normal.
- Encorafenib e binimetinib podem ser administrados com ou sem alimentos. Esses medicamentos não requerem refrigeração (são armazenados à temperatura ambiente)

- Para doentes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total maior que 1,5 e menor ou igual a 3 x ULN e qualquer AST), o binimetinib deve ser administrado na dose de 30 mg BID em vez de 45 mg BID
- Em geral os inibidores moderados a fortes de CYP3A4 e do CYP3A4 devem ser evitados durante o tratamento com encorafenib. Se o uso concomitante de curto prazo de um inibidor do CYP3A4 for inevitável, reduza a dose de encorafenib para um terço (por exemplo, de 450 para 150 mg) para uso concomitante com um inibidor forte. Reduza a dose de encorafenib para metade (por exemplo, de 450 mg para 225 mg) para uso concomitante com um inibidor moderado. Ao descontinuar o inibidor do CYP3A4, permita 3-5 semi-vidas de eliminação para o inibidor, antes de retomar o encorafenib na dose anterior.

O forte potencial interativo do encorafenib com medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 requer atenção especial. A reconciliação de medicamentos é um processo essencial e contínuo. Os oncologistas devem trabalhar em estreita colaboração com um farmacêutico de oncologia e com o médico assistente de cuidados primários ao avaliar os medicamentos usados para outras doenças - selecionando agentes com o menor potencial de interação possível e empregando documentação completa.



EFEITOS COLATERAIS E SEU TRATAMENTO

- Os potenciais efeitos adversos relacionados com o tratamento (EAs) devem ser discutidos com os doentes antes do início da terapêutica com encorafenib/binimetinib. Os pacientes devem ser informados sobre a importância de reportar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas que possam refletir EA relacionados com a medicação
- Os EA mais frequentes relacionados com o tratamento com encorafenib/ binimetinib foram: fadiga (sentidos por 43% dos doentes dos ensaios clínicos), náuseas (41%), diarreia (36%) vômitos (30%), dor abdominal (28%) e artralgias (26%)

Os EAs associados à terapêutica com encorafenib/binimetinib podem ser divididos em várias categorias: mais frequentes (geralmente de gravidade ligeira a moderada) e os EAs menos comuns, mas graves ou únicos. A Tabela 1 mostra os EAs frequentes e menos comuns, mas graves ou únicos associados ao encorafenib/binimetinib, bem como outros EAs (Anexos 1 e 2).

Tabela 1. Orientações sobre a abordagem de eventos adversos associados ao encorafenib/binimetinib

Categoria	Efeitos Adversos	Orientação para Tratamento (Número do Apêndice)
Mais frequentes (ocorrendo em ≥15% dos doentes)	Fadiga	2
	Gastrointestinais	
	• Diarreia	2
	• Náuseas	2
	• Vômitos	2
	• Dor abdominal	2
	• Prisão de ventre	2
	Dores articulares/musculares	
	• Artralgias	2
	• Miopatia	2
	Doenças de pele	1
	• Hiperqueratose	1
	• Irritação na pele	1
	• Pele seca	1
	Dor de cabeça	2
	Toxicidade ocular	1
	• Deficiência visual	1
• Retinopatia Serosa/RPED	1	
Pirexia (febre)	2	
Hemorragia	2	
Tonturas	2	

Tabela 1. Orientações sobre a abordagem dos eventos adversos associados ao encorafenib/binimetinib (Continuação)

Categoria	Efeitos Adversos	Orientação para Tratamento (Número do Apêndice)
Menos frequentes (≤10%), mas grave ou exclusivo para inibidores de BRAF/MEK	Novos cânceros primários (cutâneos e não cutâneos)	1
	Cardiovascular	
	• Cardiomiopatia (FEVE reduzida)	1
	• Tromboembolismo venoso (embolia pulmonar, trombose venosa profunda)	2
	• Prolongamento do QTc	1
	Hipersensibilidade a drogas	2
	Paresia facial	2
	Hepatotoxicidade	2
	Doença pulmonar intersticial/ pneumonia . .	2
	Pancreatite	2
	Paniculite	2
	Pirexia.	2
Rabdomiólise	2	
Uveíte	1	

EAs graves e às vezes moderados são frequentemente controlados com interrupção ou suspensão da dose (Tabela 2). Em certos casos, é necessário o encaminhamento para um especialista (por exemplo, cardiologista, dermatologista ou oftalmologista).

Tabela 2. Reduções de dose recomendadas para encorafenib/binimetinib*

Encorafenib	De 450 mg por via oral uma vez ao dia para
Primeira redução da dose	300 mg por via oral uma vez ao dia
Segunda redução da dose	200 mg por via oral uma vez ao dia
Modificação subsequente	Descontinuar permanentemente, se não conseguir tolerar 200 mg uma vez ao dia
Binimetinib	de 45 mg, via oral duas vezes ao dia para
Primeira redução de dose	30 mg por via oral duas vezes ao dia
Modificação subsequente	Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar 30 mg duas vezes ao dia

*Se o binimetinib por qualquer razão for mantido, a dose de encorafenib deve ser reduzida para 300 mg ou menos até que o binimetinib seja retomado. Além disso, quando administrado com binimetinib, a modificação da dosagem de encorafenib não é necessária para novas neoplasias cutâneas primárias; eventos oculares não uveíte, irite e iridociclite; doença pulmonar intersticial/pneumonite; disfunção cardíaca; elevação da creatina fosfoquinase (CPK); rabdomiólise; e tromboembolismo venoso.

DICAS CLÍNICAS DIDÁTICAS

- Antes de iniciar a terapêutica dirigida, os doentes que anteriormente efetuaram imunoterapia devem ser monitorizados cuidadosamente para detetar possíveis toxicidades sobrepostas. Vários EAs são observados com tratamento dirigido e imunoterapia, podendo resultar em toxicidades cumulativas
- Potenciais interações medicamentosas são aspetos importantes da terapêutica com encorafenib/binimetinib
 - » Além das interações com inibidores/indutores do CYP3A4, o encorafenib pode interagir de forma adversa com outros medicamentos, prolongando o intervalo QT. É importante identificar esses fármacos, para que não sejam usados concomitantemente e/ou as dosagens dos medicamentos sejam modificadas de forma adequada.
 - » Para doentes em idade fértil, a contraceção deve ser usada durante o tratamento e por 30 dias após a última dose da combinação. As mulheres devem usar um método de contraceção não hormonal eficaz, pois o encorafenib pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes
 - » Os doentes devem ser incentivados a obter toda a medicação, apenas numa única farmácia para garantir a familiaridade com a lista completa de medicamentos e evitar problemas de polifarmácia.
- Os doentes devem ser observados por um dermatologista antes de iniciar o tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após a interrupção do tratamento
- Devido ao potencial de cardiomiopatia, avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes do início do tratamento, após 1 mês de tratamento e, em seguida, a cada 2 a 3 meses durante o tratamento. A segurança do binimetinib não foi estabelecida em doentes com FEVE inferior a 50% ou inferior ao limite inferior institucional normal. Os doentes com fatores de risco cardiovasculares devem ser monitorizados de perto, quando tratados com binimetinib
- Os novos cancros cutâneos apresentam-se, em regra, inicialmente como uma nova verruga, ferida na pele, uma protuberância avermelhada que sangra ou não cicatriza e/ou como uma mudança no tamanho ou cor de um sinal ou nevo, Os doentes devem ser alertados para esta associação e devem informar imediatamente a equipa de saúde que os trata sobre quaisquer alterações de novo que surjam na pele.
- Aconselhar os doentes a fotografar todas as lesões da pele para documentação
- Tenha cuidado se mudar de outro esquema de combinação com inibidores de BRAF/MEK para encorafenib/binimetinib devido a febre, pois pode ocorrer pirexia recorrente
- Alguns doentes desenvolvem alterações visuais agudas, nas 12 a 36 horas após o início da combinação encorafenib/binimetinib. Este é geralmente um efeito transitório associado ao binimetinib
- No entanto, se as alterações da visão não forem resolvidas em um ou dois dias, é necessária uma avaliação oftalmológica adicional. É importante que os doentes estejam informados sobre esse potencial efeito colateral precoce sobre e a importância de uma monitorização cuidadosa
- Exclusivamente para esta combinação de inibidores de BRAF/MEK, o BRAFi (encorafenib) é administrado UMA VEZ por dia, enquanto o MEKi (binimetinib) é administrado DUAS VEZES por dia.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

P. Os doentes perguntam muitas vezes, como saber se a medicação está a atuar. Como devemos responder-lhes?

R. Devemos informar que a equipa de oncologia vai observá-los regularmente, com realização de um exame físico completo, avaliação dos sintomas e análises. Além disso, serão pedidos exames radiológicos de reavaliação a cada 8 a 12 semanas para avaliar a resposta à terapêutica.

Peça aos seus doentes que façam um registo diário dos sintomas e dos potenciais efeitos adversos que possam surgir com o tratamento. Diga-lhes que poderão notar que certos sintomas, como por exemplo a dor começam a diminuir, o que pode significar que o(s) tumor (es) começa(m) a diminuir de volume com o tratamento.

P. Se por qualquer motivo o binimetinib precisar de ser mantido, como devemos ajustar a dose de encorafenib?

R. Quando se mantém o binimetinib, a dose de encorafenib deve ser reduzida para 300 mg /dia, ou menos, até que o binimetinib seja retomado. Isto ocorre, porque o encorafenib, quando administrado isoladamente, está associado a um maior risco de certos eventos adversos (como reações dermatológicas) o que não acontece quando administrado em combinação com o binimetinib.

P. Durante quanto tempo os doentes ficam sob tratamento com inibidores de BRAF/MEK?

R. Na maioria dos casos, os doentes continuam em tratamento, enquanto a doença estiver a responder e se houver boa tolerância aos medicamentos. Durante os ensaios clínicos, o tratamento foi descontinuado quando houve progressão da doença ou toxicidade intolerável, não controlada com as interrupções ou redução de dose dos medicamentos.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

Continuação

P. Quais os tumores cutâneos que devemos monitorizar?

R. A utilização de inibidores de BRAF tem sido associada ao aparecimento de novas tumores primitivos. Novos tumores primários cutâneos malignos, incluem os carcinomas de células escamosas (e uma variante conhecida como queratoacantoma), carcinomas basocelulares e novos melanomas primários. No estudo Columbus, os carcinomas de células escamosas/queratoacantomas cutâneos ocorreram em 2,6% dos doentes, enquanto os carcinomas basocelulares ocorreram em 1,6% dos doentes tratados com encorafenib em combinação com binimetinib. O tempo médio até à primeira ocorrência de carcinoma pavimento celular cutâneo/queratoacantomas foi de 5,8 meses.

Por estas razões, as avaliações dermatológicas são recomendadas antes do início do tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após a descontinuação de encorafenib/binimetinib. A pele danificada pelo sol (por exemplo, cabeça e pescoço, mãos) são localizações frequentes de novas neoplasias cutâneas. Os carcinomas de células escamosas frequentemente aparecem como manchas vermelhas escamosas ou lesões ulceradas com bordos elevados com uma depressão central. Os queratoacantomas são lesões tipicamente em forma de cúpula, simétricas, semelhantes a vulcões, rodeadas por uma parede fina de pele inflamada, coberta de escamas e detritos de queratina. As lesões suspeitas devem ser excisadas com avaliação dermatopatológica. A modificação da dose não é necessária para novas neoplasias cutâneas primárias.

RECURSOS DOS DOENTES

Associação Melanoma Portugal

<https://melanomaportugal.pt/>

RECURSOS ADICIONAIS

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

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:603-615.

Koelblinger P, Theurigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:125-133.

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:281-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway-targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21:699-709.

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

Clique aqui para descarregar os planos de ação para personalizar para os seus doentes. Esses materiais estão atualmente alojados juntos nesta mesma página da web.

APÊNDICE 1

Os CSPs para toxicidade cutânea, cardiotoxicidade e toxicidades oculares referenciados aqui estão incluídos na seção CSP do site do MNI (TheMelanomaNurse.org).

Eles contêm informações para todos os inibidores de BRAF/MEK.

Por favor, clique no link abaixo para aceder aos CSPs, que também podem ser impressos no site:

Esses materiais estão atualmente alojados juntos
nesta mesma página da web.

APÊNDICE 2

A detecção, gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no guia de cuidados por etapas para encorafenib/binimetinib.

Eventos adversos	Sintomas	Gestão frequente/orientação antecipada
Artralgias/mialgias	Dor nas articulações inchado ou rigidez; cansaço; perda de força	<ul style="list-style-type: none"> • Questionar os doentes sobre sintomas articulares; cuidados de suporte padrão (analgésicos e anti-inflamatórios) • Suspender binimetinib e encorafenib para e até 4 semanas no grau 2 recorrentes (dor moderada, limitando AVDs) ou primeira ocorrência de Grau 3 (dor intensa e limitações de AVD para autocuidado) • Descontinuar permanentemente ou suspender binimetinib e encorafenib para Grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando AE resolver para Grau 0-1; descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para grau 3 ou 4 recorrentes • Obter referência para reumatologia para minimizar o risco de lesão articular permanente
Colite	Dor/ sensibilidade abdominal, sangue ou muco nas fezes, inchado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar causas infecciosas, não infecciosas e relacionadas com a doença • Doentes com diarreia ou colite com imunoterapia prévia precisam de monitorização cuidadosa • Terapêutica de suporte padrão: dieta ligeira, hidratação de suporte • Suspender binimetinib e encorafenib para até 4 semanas para grau 2 recorrente (dor abdominal; sangue ou muco nas fezes; AVDs instrumentais limitantes) ou primeira ocorrência de Grau 3 (dor abdominal intensa; sinais peritoneais de sensibilidade, dor, inchado) • Descontinuar ou suspender definitivamente binimetinib e encorafenib para Grau 4 (consequências com risco de vida, como colapso hemodinâmico); retomar quando AE resolver para Grau 0-1; descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib em casos recorrentes de Grau 3 ou Grau 4
Obstipação/dor abdominal	Dor/desconforto abdominal, sangue ou muco nas fezes, inchado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar líquidos, fibras, laxantes. Considerar testes apropriados para avaliar obstrução intestinal • Suspender binimetinib e encorafenib por um período até 4 semanas para grau 2 recorrentes (sintomas persistentes de obstipação ou dor moderada limitando AVDs instrumentais) ou primeira ocorrência de grau 3 (obstipação com indicação de evacuação manual, dor abdominal intensa) • Descontinuar ou suspender permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando AE resolver para Grau 0-1; descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para grau 3 ou 4 recorrentes

A detecção, gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no guia de cuidados por etapas para encorafenib/binimetinib.

(Continuação)

Eventos adversos	Sintomas	Gestão frequente/orientação antecipada
Diarreia	Fezes moles e aquosas; frequência e urgência aumentadas	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar para causas infecciosas, não infecciosas e relacionadas com a doença • Terapêutica de suporte padrão; dieta ligeira; hidratação • Suspender binimetinib e encorafenib para até 4 semanas para grau 2 recorrente (aumento de 4-6 dejeções/dia em relação à linha de base; aumento da ostomia; AVDs instrumentais limitantes) ou primeira ocorrência de Grau 3 (aumento de ≥ 7 dejeções/dia em relação à linha de base; incontinência; aumento grave da saída da ostomia acima da linha de base; limitando as AVDs de autocuidado) • Descontinuar ou suspender permanentemente binimetinib e encorafenib no Grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando AE resolver até Grau 0-1; descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para edema recorrente de grau 3 ou grau 4
Edema	Inchaço dos membros, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Reter encorafenib por até 4 semanas para grau 2 recorrente (inchaço moderado; AVDs instrumentais limitantes) ou primeira ocorrência de grau 3 (inchaço grave, grande desvio do contorno anatómico) • Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 3 recorrente
Toxicidade Embrio-Fetal	-----	<ul style="list-style-type: none"> • Binimetinib e encorafenib podem causar lesões fetais. Mulheres e homens em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais não hormonais eficazes durante o tratamento com encorafenib/binimetinib e durante pelo menos 30 dias após a dose final de encorafenib/binimetinib
Paresia facial	Músculos da face parecem descair ou enfraquecer; pode ser bilateral ou unilateral	<ul style="list-style-type: none"> • Causas infecciosas, não infecciosas e relacionadas com a doença • Suspender binimetinib e encorafenib por até 4 semanas para grau 2 recorrente (sintomas moderados; limitando AVDs instrumentais) ou primeira ocorrência de grau 3 (sintomas graves; limitando AVDs de autocuidado) • Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 3
Fadiga	Exaustão constante que não alivia com o repouso	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar os doentes quanto ao nível de energia; descartar outras causas, incluindo infeção, progressão da doença e alterações hematológicas e bioquímicas; cuidados de suporte padrão • Suspender binimetinib e encorafenib por fadiga recorrente não aliviada pelo repouso (e limitando AVDs instrumentais, Grau 2) e a primeira ocorrência de Grau 3 (sintomas graves, limitando AVDs de autocuidado) • Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para grau 3 recorrentes

A detecção, gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no guia de cuidados por etapas para encorafenib/binimetinib.

(Continuação)

Eventos adversos	Sintomas	Gestão frequente/orientação antecipada
Cefaleias	Dor e/ou alterações da visão	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser multifatorial. Para sintomas graves, pode envolver hemorragia cerebral, hipertensão não controlada, desidratação, nova doença do SNC ou outras causas; considerar ressonância magnética cerebral e avaliar hipertensão • Suspender binimetinib e encorafenib por até 4 semanas para grau 2 recorrente (dor moderada; limitando AVDs instrumentais) ou primeira ocorrência de Grau 3 (dor intensa; limitando AVDs de autocuidado) • Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 3 recorrente
Hemorragia	Fezes vermelhas ou pretas, sangue na urina, dores de cabeça, tosse ou vômito com sangue, dor abdominal, sangramento vaginal pouco comum, fadiga, tonturas ou fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados de suporte padrão; Intervenção médica, conforme indicado • Suspender binimetinib e encorafenib por até 4 semanas para grau 2 recorrente (sangramento moderado) ou primeira ocorrência de grau 3 (sangramento grave exigindo transfusão ou intervenção radiológica, endoscópica ou cirúrgica) • Descontinuar ou suspender permanentemente binimetinib e encorafenib para grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando AE resolver para Grau 0-1; descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib quando hepatotoxicidade recorrente de Grau 3 ou Grau 4
Hepatotoxicidade	Dor ou aumento de volume abdominal; pele amarela (ictérica) ou olhos; urina escura; contusões fáceis; perda de apetite; cansaço ou fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar os testes da função hepática no início do estudo e mensalmente durante o tratamento ou conforme indicação médica • Avaliar outras causas, como medicamentos concomitantes (tanto prescritos como venda livre, bem como suplementos e ervas), etiologias infecciosas, bem como progressão da doença • Suspender o binimetinib na primeira ocorrência de Grau 3/4 (transaminases ou fosfatase alcalina > 5 x LSN, bilirrubina > 3 x LSN) e descontinuar permanentemente, se não melhorar dentro de 4 semanas • Suspender binimetinib para aumento de AST ou ALT de Grau 2 (transaminases > 3 x LSN, fosfatase alcalina > 2,5 x LSN, ou bilirrubina > 1,5 x LSN), se não houver melhoria em 2 semanas; então, após melhorar até Grau 0/1 ou níveis pré-tratamento/basais, retomar na mesma dosagem • Suspender encorafenib para Grau 2 persistente (mais de 4 semanas) (transaminases > 3 x LSN, fosfatase alcalina > 2,5 x LSN ou bilirrubina > 1,5 x ULN) até melhorar para Grau 0/1; retomar com a mesma dose • Suspender encorafenib para Grau 3/4 (transaminases ou fosfatase alcalina > 5 x ULN, bilirrubina > 3 x ULN) e descontinuar permanentemente se não houver recuperação para Grau 0/1 dentro de 4 semanas ou para evento recorrente de Grau 4

A detecção, gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no guia de cuidados por etapas para encorafenib/binimetinib.

(Continuação)

Eventos adversos	Sintomas	Gestão frequente/orientação antecipada
Reação de hipersensibilidade	Inchaço, sensação de desmaio, erupção cutânea, eritema, anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> • Possível hospitalização dependendo da gravidade • Descontinuação imediata e permanente de encorafenib para doentes com reações de hipersensibilidade graves
Doença pulmonar intersticial/ pneumonite	Falta de ar, tosse, fadiga; dificuldade de deambulação	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar outras etiologias, como infecção, embolia pulmonar, metástases pulmonares progressivas, derrame pleural ou doença pulmonar • Avaliar oximetria de pulso e considerar radiografia de tórax ou TAC • Suspender binimetinib por 4 semanas para Grau 2 (sintomático; AVDs instrumentais limitantes); se melhorar para Grau 0/1, retomar com dose reduzida; se não for resolvido dentro de 4 semanas, descontinuar permanentemente o binimetinib • Permanentemente para Grau 3/4 (sintomas graves; limitando as AVDs de autocuidado; indicação de oxigênio ou comprometimento respiratório com risco de vida exigindo traqueostomia/intubação) • Suspender encorafenib durante até 4 semanas para Grau 2 recorrente ou primeira ocorrência do Grau 3; descontinuar ou suspender permanentemente o encorafenib para grau 4; recomeçar quando o EA resolver para Grau 0/1 • Descontinuar permanentemente encorafenib para Grau 3 ou 4 recorrentes
Náuseas/vômitos	Vômitos, mal-estar, dor RUQ ou LUQ	<ul style="list-style-type: none"> • Pode indicar hepatotoxicidade, metástase no SNC; verifique LFTs/lipase/amilase; fornecer cuidados de suporte padrão • Suspender binimetinib e encorafenib por até 4 semanas para Grau 2 recorrentes (ingestão oral diminuída ou 3-5 episódios de vômitos em 24 horas) ou primeira ocorrência de Grau 3 (ingestão inadequada ou ≥ 6 episódios de vômito em 24 horas) • Descontinuar definitivamente ou suspender binimetinib e encorafenib para grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando AE resolver para Grau 0/1 de Grau 3 ou 4 recorrentes
Pancreatite	Dor abdominal superior; febre, pulso rápido, náuseas, vômitos, sensibilidade abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Causas infecciosas, não infecciosas ou relacionadas com a doença • Suspender binimetinib e encorafenib por um período até 4 semanas para grau 2 recorrentes (sintomático; AVDs instrumentais limitantes) ou primeira ocorrência de grau 3 (sintomas graves; limitando as AVDs de autocuidado) • Descontinuar ou suspender permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 4 (consequências com risco de vida); retomar quando o EA resolver para Grau 0/1 • Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 3 ou 4 recorrentes

A detecção, gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no guia de cuidados por etapas para encorafenib/binimetinib.

(Continuação)

Eventos adversos	Sintomas	Gestão frequente/orientação antecipada
Pirexia	Temperatura elevada, calafrios	<ul style="list-style-type: none"> Cuidados de suporte padrão Avaliar tratamentos anteriores e qualquer história de pirexia (pode ser recorrente) Suspender binimetinib e encorafenib por um período até 4 semanas para grau 2 recorrente (febres recorrentes 101,3°F–104,0°F [38,5°C–40,0°C]; levemente sintomático, afetando AVDs instrumentais) ou primeira ocorrência de Grau 3 (febre >104,0°F [40,0°C] ou 101,3°F–104,0°F [38,5°C–40,0°C] moderadamente sintomático, limitando as AVDs de autocuidado) Descontinuar ou suspender permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 4 (qualquer febre que seja altamente sintomática [insuficiência renal aguda, hipotensão que requeira hospitalização. consequências com risco de vida]); retomar quando o EA resolver para Grau 0/1 Descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib para Grau 3 ou Grau 4 recorrentes
Rabdomiólise	Dor, fraqueza muscular, vômitos, confusão, urina cor de chá	<ul style="list-style-type: none"> Verificar os níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK) Fluidos intravenosos e outras terapêuticas de suporte Dependendo da situação clínica, suspender binimetinib ou encorafenib durante 4 semanas para qualquer elevação de CPK assintomática de Grau 4 (> 10x LSN) ou qualquer elevação de CPK de grau 4 com sintomas ou com insuficiência renal. Retomar quando AE resolver para Grau 0/1; se não for resolvido em 4 semanas, descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib
Tromboembolismo venoso	Dor, inchaço, vermelhidão, calor perto de uma trombose venosa profunda dum membro Dor no peito, frequência cardíaca acelerada, dificuldade em respirar, tonturas ou perda de consciência	<ul style="list-style-type: none"> Teste do dímero D; exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada ou TC de ventilação/perfusão Suspender binimetinib e encorafenib quando trombose venosa profunda não complicada ou embolia pulmonar; se não houver melhoria para Grau 0/1, descontinuar permanentemente binimetinib Dependente da situação clínica, para embolia pulmonar com risco de vida (Grau 4), descontinuar permanentemente binimetinib e encorafenib