

Association encorafenib / binimetinib Thérapie pour le mélanome:

Un outil de soins infirmiers de la part de Melanoma Nursing Initiative (MNI)

L'association encorafenib (Braftovi™) / binimetinib (Mektovi®) est indiquée pour le traitement des patients ayant un mélanome avec une mutation de *BRAF V600E* ou *V600K*, inopérable ou métastatique. L'encorafenib est un inhibiteur de formes mutées de la kinase BRAF kinase, notamment *BRAF V600E* et *V600K*. Environ la moitié des patients qui souffrent d'un mélanome ont une forme mutée de la protéine BRAF dans leur tumeur. Le traitement par la combinaison d'un inhibiteur de MEK plus un inhibiteur de BRAF est associé à une réponse tumorale supérieure et à une prolongation de la survie des patients par rapport à un traitement par inhibiteur de BRAF en monothérapie. En utilisant la combinaison, on diminue aussi l'incidence des effets secondaires cutanés des anti-BRAF ainsi que l'incidence des tumeurs bénignes ou malignes de la peau associées à la monothérapie anti-BRAF. Cette association d'inhibiteurs de BRAF / MEK de seconde génération, encorafenib / binimetinib, a été développée pour optimiser les propriétés pharmacologiques en termes d'efficacité (augmentation de l'activité sur cible) et de tolérance (diminution des effets hors cible).

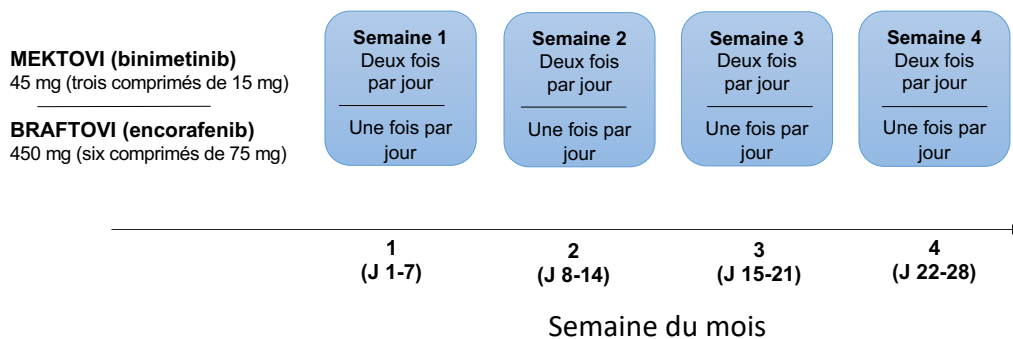
Ce document fait partie d'une boîte à outils destinée à aider les fournisseurs de soins en oncologie à optimiser les traitements les plus récents pour les patients atteints de mélanome.

DOSAGE/ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

L'encorafenib et le binimetinib sont tous deux des médicaments administrés par voie orale. Le binimetinib est administré à raison de 45 mg (trois comprimés de 15 mg) deux fois par jour et l'encorafenib à raison de 450 mg (six gélules de 75 mg) une fois par jour. La dose d'encorafenib peut être prise en même temps que l'une des doses de binimetinib. Le schéma se répète jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

- Si le patient oublie une dose d'encorafenib ou de binimetinib, le conseiller de la manière suivante :
 - » Binimetinib : Ne pas prendre une dose manquée si elle se situe dans les 6 heures avant la dose suivante. Attendez plutôt et prenez la dose à l'heure normale.
 - » Encorafenib : Ne pas oublier de prendre une dose si elle est prise dans les 12 heures qui précèdent la dose suivante. Attendez plutôt et prenez la dose à l'heure normale.
 - » Une double dose de binimetinib ou d'encorafenib ne doit PAS être prise pour compenser une dose oubliée.
 - » Ne prenez pas de dose supplémentaire de binimetinib ou d'encorafenib si des vomissements surviennent pendant ou après l'administration. Continuez avec la dose suivante à l'heure normale.

Posologie de encorafenib/binimetinib



Continuez à la page suivant

Continué

- Encorafenib et binimetinib peuvent être administrés avec ou sans aliments. Ces médicaments ne doivent pas être conservés au réfrigérateur (à conserver à température ambiante)
- Pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale supérieure à 1,5 et inférieure ou égale à $3 \times$ ULN et toute AST) ou grave (bilirubine totale supérieure à $3 \times$ ULN et toute AST), le binimetinib doit être administré à raison de 30 mg BID plutôt qu'à 45 mg BID.
- En général, les inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par l'encorafenib. Si l'utilisation concomitante de courte durée d'un inhibiteur du CYP3A4 est inévitable, réduisez la dose d'encorafenib d'un tiers (par exemple, de 450 à 150 mg) en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur fort. Réduisez la dose d'encorafenib de moitié (par exemple, de 450 mg à 225 mg) en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré. Lors de l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, attendez 3 à 5 demi-vies d'élimination de l'inhibiteur avant de reprendre la dose antérieure d'encorafenib.

Le fort potentiel interactif de l'encorafenib avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 nécessite une attention particulière. Le bilan comparatif des médicaments est un processus essentiel et continu. Les fournisseurs de soins en oncologie doivent travailler en étroite collaboration avec le pharmacien en oncologie et le fournisseur de soins primaires lors de l'évaluation des médicaments utilisés pour d'autres pathologies - en sélectionnant les agents ayant le moins de potentiel d'interaction et en utilisant une documentation complète.

LES EFFETS SECONDAIRES ET LEUR GESTION

- Les effets indésirables (EI) possibles liés au traitement doivent être discutés avec les patients avant l'initiation du traitement par l'encorafenib/binimetinib. Les patients doivent être informés de l'importance de signaler immédiatement tout changement de santé qui pourrait refléter un EI lié au traitement
- Les EI les plus fréquents associés à l'encorafenib/binimetinib sont la fatigue (ressentie par 43% des patients dans les essais), les nausées (41 %), la diarrhée (36 %), les vomissements (30 %), les douleurs abdominales (28 %) et les arthralgies (26 %).

Les EI associés au traitement par encorafenib/binimetinib peuvent être généralement classés en deux catégories : les EI les plus courants (mais généralement de gravité légère à modérée) et les EI moins fréquents mais graves ou uniques. Le tableau 1 présente les EI courants et moins courants mais graves ou uniques associés à l'encorafenib/binimetinib ainsi que d'autres EI (annexes 1 et 2).

Tableau 1. Directives sur la gestion des effets indésirables associés à l'encorafenib/binimetinib

Catégorie	Effet indésirable	Guide de traitement (numéro d'annexe)
Les plus courants (survenant dans ≥15% de les patients)	Fatigue	2
	Gastro-intestinal	
	• La diarrhée	2
	• La nausée	2
	• Vomissement	2
	• Douleur abdominale	2
	• Constipation	2
	Douleurs articulaires ou musculaires	
	• Arthralgies	2
	• Myopathie	2
	Troubles cutanés	1
	• Hyperkératose	1
	• Éruption	1
	• Peau sèche	1
	Mal de tête	2
	Toxicité oculaire	1
	• Déficience visuelle	1
	• Rétinopathie séreuse / RPED	1
	Pyrexie.....	2
	Hémorragie	2
Vertiges.....	2	

Continuez à la page suivant

Continué

Tableau 1. Directives sur la gestion des effets indésirables associés à l'encorafenib/binimetinib

Catégorie	Effet indésirable	Guide de traitement (numéro d'annexe)
Moins fréquents (≤10%) mais graves ou propres aux inhibiteurs de BRAF/MEK	Nouveaux cancers primitifs (cutanés et non cutané).....	1
	Cardiomyopathie (réduit LVEF)	1
	Thromboembolisme veineux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)	2
	Prolongation de l'intervalle QTc	1
	Hypersensibilité aux médicaments	2
	Parésie faciale	2
	Hépatotoxicité	2
	Pneumopathie interstitielle/pneumonie	2
	Pancréatite	2
	Panniculite	2
	Pyrexie	2
	Rhabdomyolyse	2
	Uvéite	1

Les EI graves et parfois modérés sont généralement traités par l'interruption de la dose ou l'arrêt du traitement (tableau 2). Dans certains cas, l'orientation vers un spécialiste des soins spécialisés (ex. cardiologie, dermatologie ou ophtalmologie) est justifiée.

Tableau 2. Réductions de dose recommandées pour Encorafenib/Binimetinib*

Encorafenib	Diminution de 450 mg par voie orale une fois par jour à
Première réduction de la dose	300 mg par voie orale une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	200 mg oralement une fois par jour
Modification ultérieure	Arrêter définitivement le traitement si l'on ne peut tolérer 200 mg une fois par jour.
Binimetinib	Réduction de 45 mg par voie orale deux fois par jour à
Première réduction de la dose	30 mg oralement deux fois par jour
Modification ultérieure	Arrêter définitivement si l'on ne peut tolérer 30 mg deux fois par jour.

*Si le binimetinib est suspendu pour une raison quelconque, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg ou moins jusqu'à la reprise du binimetinib. En outre, lorsqu'il est administré avec le binimetinib, la modification de la dose d'encorafenib n'est pas nécessaire pour les nouvelles tumeurs malignes cutanées primaires ; les événements oculaires autres que l'uvéite, l'iritis et l'iridocyclite ; pneumopathie interstitielle/ pneumopathie ; dysfonctionnement cardiaque ; élévation de la créatine phosphokinase (CPK) ; rhabdomyolyse ; et thrombo-embolie veineuse.

DE PRÉCIEUX CONSEILS CLINIQUES

- Avant de commencer une thérapie ciblée, les patients qui ont déjà reçu une immunothérapie doivent être surveillés attentivement afin de déceler d'éventuelles toxicités superposées. Plusieurs EI sont observés à la fois avec la thérapie ciblée et l'immunothérapie et peuvent entraîner des toxicités cumulatives.
- Les interactions médicamenteuses potentielles sont un élément important du traitement par encorafenib/binimetinib.
 - » En plus des interactions avec les inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4, l'encorafenib peut interagir négativement avec d'autres médicaments pour prolonger l'intervalle QT. Il est important d'identifier ces médicaments pour qu'ils ne soient pas utilisés de manière concomitante et/ou que les doses des médicaments soient modifiées de manière appropriée.
 - » Pour les patientes en âge de procréer, une contraception doit être utilisée pendant le traitement et pendant 30 jours après la dernière dose de l'association. Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale et efficace, car l'encorafenib peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces.
 - » Il faut encourager les patients à faire remplir tous leurs médicaments par une seule et même pharmacie pour se familiariser avec la liste complète des médicaments et éviter les problèmes de polypharmacie.
- Les patients doivent consulter un dermatologue avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement.
- En raison du risque de cardiomyopathie, évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant le début du traitement, après 1 mois de traitement, puis tous les 2 à 3 mois pendant le traitement. La sureté du binimetinib n'a pas été établie chez les patients dont la FEVG est inférieure à 50% ou à la limite inférieure de la normale de l'établissement. Les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire doivent être surveillés étroitement lorsqu'ils sont traités par le binimetinib.
- Les nouveaux cancers de la peau se présentent souvent sous la forme d'une nouvelle verrue, d'une plaie cutanée, d'une bosse rougeâtre qui saigne ou qui ne guérit pas et/ou d'un changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté. Les patients doivent être informés de cette association et conseillés de signaler immédiatement tout changement cutané à l'équipe soignante.
- Conseillez aux patients de prendre des photos de tout changement cutané afin de le documenter.
- Soyez prudent si vous passez à l'encorafenib/binimetinib à partir d'une autre association d'inhibiteurs BRAF/MEK car une pyrexie récurrente peut survenir.
- Certains patients développent des modifications de la vision d'apparition aiguë dans les 12 à 36 heures suivant le début du traitement par l'association encorafenib/binimetinib. Il s'agit généralement d'un effet transitoire associé au binimetinib.
- Propre à cette combinaison d'inhibiteurs BRAF/MEK, le BRAFi (encorafenib) est administré UNE FOIS par jour, tandis que le MEKi (binimetinib) est administré DEUX FOIS par jour. Cependant, si les changements de vision ne disparaissent pas au bout d'un jour ou deux, une évaluation plus approfondie est justifiée. Il est important d'informer les patients de cet effet secondaire précoce potentiel et de l'importance d'un suivi attentif.

DES QUESTIONS & DES RÉPONSES

Q.

Les patients me demandent souvent comment savoir si le médicament est efficace. Que puis-je leur dire ?

R.

Vous pouvez informer les patients que l'équipe d'oncologie les verra régulièrement pour effectuer un examen physique, évaluer les symptômes et revoir les analyses. De plus, l'équipe fera des scanners de restadification toutes les 8 à 12 semaines pour évaluer la réponse au traitement.

Demandez à vos patients de tenir un journal de leurs symptômes et des effets indésirables éventuels avec ce traitement. Dites-leur qu'ils peuvent aussi remarquer certains symptômes, comme une diminution de la douleur, ce qui pourrait signifier que leur(s) tumeur(s) commence(nt) à diminuer.

Q.

Si le binimetinib doit être suspendu pour une raison quelconque, comment la posologie de l'encorafenib doit-elle être adaptée ?

R.

Lorsque le binimetinib est suspendu, la posologie de l'encorafenib doit être réduite à 300 mg par jour ou moins jusqu'à la reprise du binimetinib. Ceci est dû au fait que l'encorafenib, lorsqu'il est administré seul, est associé à un risque accru de certains effets indésirables (tels que des réactions dermatologiques) que lorsqu'il est administré avec le binimetinib.

Q.

Combien de temps les patients resteront-ils sous traitement par un inhibiteur de BRAF/MEK ?

R.

Le plus souvent, les patients continueront le traitement aussi longtemps que leur maladie répondra et qu'ils et qu'ils tolèrent le traitement. Au cours des essais cliniques, le traitement a été interrompu en cas de progression de la maladie ou de toxicité intolérable qui n'était pas gérée par des interruptions de traitement ou une réduction de la dose.

Continuez à la page suivante

Q.

Quelles sont les tumeurs malignes cutanées à surveiller ?

R.

L'utilisation des inhibiteurs de BRAF a été associée à de nouvelles tumeurs malignes primaires. Les nouvelles tumeurs malignes cutanées primaires comprennent les carcinomes épidermoïdes (et une variante connue sous le nom de kératoacanthomes) et les nouveaux mélanomes primaires. Dans l'essai Columbus des carcinomes épidermoïdes cutanés/kératoacanthomes sont apparus chez 2,6 % des patients, patients, tandis que des carcinomes basocellulaires sont apparus chez 1,6 % des patients ayant reçu de l'encorafenib en association avec le binimetinib. Le délai médian avant la première apparition d'un carcinome épidermoïde cutané ou d'un kératoacanthome était de 5,8 mois.

Pour ces raisons, des évaluations dermatologiques sont recommandées avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci. La peau endommagée par le soleil (par exemple, la tête et le cou, les mains) est une localisation fréquente de nouvelles malformations cutanées. Les carcinomes épidermoïdes se présentent généralement sous la forme de plaques rouges squameuses ou de lésions ulcérées avec des bords surélevés et une dépression centrale. Les kératoacanthomes sont typiquement des lésions en forme de dôme, symétriques, de type volcanique, entourées d'une paroi lisse de cellules de la peau. Les lésions suspectes doivent être excisées avec une évaluation dermatopathologique. La modification de la dose n'est pas nécessaire pour les nouvelles tumeurs malignes cutanées primaires.

RESSOURCES PATIENTS

MelanomeFrance Disponible à [melanomefrance.com](https://www.melanomefrance.com)

RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

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.

[Cliquez ici pour télécharger des plans d'action à personnaliser pour vos patients](#)

ANNEXE 1

Les CSPs pour la toxicité cutanée, la cardiotoxicité et les toxicités oculaires référencées ici se trouvent dans la section CSP du site Web de la MNI (TheMelanomaNurse.org).

Elles contiennent des informations sur tous les inhibiteurs de BRAF/MEK.

Veillez cliquer sur le lien ci-dessous pour accéder aux CSP, qui peuvent également être imprimées à partir de ce site. le site :

<https://themelomanurse.org/france/>

ANNEXE 2

La détection et la gestion des effets indésirables et des anomalies de laboratoire ne sont pas incluses dans le parcours des soins de l'encorafenib/binimetinib.

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Arthralgies / myalgies	Douleur articulaire gonflement ou raideur ; sentiment de fatigue ; perte de force	<ul style="list-style-type: none"> • Interroger les patients sur les symptômes articulaires ; soins de support standard (analgésiques et anti-inflammatoires). • Interrompre l'administration du binimetinib et de l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de Grade 2 (douleur modérée, limitation des AVQ instrumentales) ou première apparition d'un Grade 3 (douleur sévère et limitation des AVQ pour les soins personnels). • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas d'EI de grade 4 (conséquences potentiellement mortelles) ; reprendre lorsque les EI sont revenus à un grade 0-1 ; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4. • Obtenir une orientation vers la rhumatologie pour minimiser les risques de dommages permanents aux articulations.
Colite	Douleur abdominale /tendresse, sang ou mucus dans les selles, ballonnement	<ul style="list-style-type: none"> • Recherchez des causes infectieuses, non infectieuses et liées à la maladie. • Les patients qui ont développé une diarrhée ou une colite lors d'une immunothérapie antérieure nécessitent une surveillance étroite. • Traitement de soutien standard : alimentation fade, hydratation de soutien. • Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de Grade 2 (douleur abdominale ; sang ou mucus dans les selles ; limitation des AVQ instrumentales) ou première apparition d'un grade 3 (douleur abdominale sévère ; signes péritonéaux de sensibilité, douleur, ballonnement). • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de grade 4 (conséquences mettant en jeu le pronostic vital telles qu'un collapsus hémodynamique); reprendre le traitement lorsque l'EI est revenu au grade 0-1 ; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4.
Constipation / douleur abdominale	Selles peu fréquentes / difficulté à aller à la selle, douleur abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentez les liquides, les fibres, les laxatifs. Envisagez des tests appropriés pour évaluer une obstruction intestinale. • Suspendre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de symptômes de grade 2 (symptômes persistants de constipation ou douleur modérée limitant les AVQ) ou première apparition d'un grade 3 (constipation avec évacuation manuelle indiquée, douleur abdominale sévère). • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas d'EI de grade 4 (conséquences potentiellement mortelles) ; reprendre lorsque l'EI est revenu à un grade 0-1 ; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4.

Continuez à la page suivante

Continué

La détection et la gestion des effets indésirables et des anomalies de laboratoire ne sont pas incluses dans le parcours des soins de l'encorafenib/binimetinib.

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
La diarrhée	Selles molles et liquides ; fréquence accrue et urgence pour aller à la selle	<ul style="list-style-type: none"> Recherchez des causes infectieuses, non infectieuses liées à la maladie. Traitement de soutien standard ; régime fade ; soutien de l'hydratation. Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (augmentation de 4-6 selles/jour par rapport à la ligne de base ; augmentation de la stomie ; limitation des AVQ instrumentales) ou première apparition d'un grade 3 (augmentation de ≥ 7 selles/jour par rapport aux valeurs de référence ; incontinence ; augmentation sévère du débit de stomie par rapport aux valeurs de référence ; limitation des AVQ pour les soins personnels). Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas d'EI de grade 4 (conséquences potentiellement mortelles) ; reprendre lorsque l'EI est revenu à un grade 0-1 ; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4.
Œdème	Gonflement des membres	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de Grade 2 (gonflement modéré ; limitation des AVQ instrumentales) ou première apparition d'un grade 3 (gonflement grave, déviation grossière du contour anatomique). Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3.
Toxicité embry-fœtale	-----	<ul style="list-style-type: none"> Le binimetinib et l'encorafenib peuvent provoquer des dommages au fœtus. Les femmes et les hommes en âge de procréation doivent utiliser un moyen de contraception efficace et non hormonal pendant le traitement par encorafenib/binimetinib et pendant au moins 30 jours après la dernière dose d'encorafenib/binimetinib.
Parésie faciale	Les muscles du visage semblent s'affaïsser ou paraissent faibles ; peut être bilatéral ou unilatérale	<ul style="list-style-type: none"> Éliminez les causes infectieuses, non infectieuses et liées à la maladie. Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (symptômes modérés ; limitation des AVQ instrumentales) ou de première apparition d'une maladie de grade 3 (symptômes sévères ; limitation des AVQ autonomes). Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3.
Fatigue	Épuisement implacable non soulagé par le repos	<ul style="list-style-type: none"> Interroger les patients sur leur niveau d'énergie ; exclure d'autres causes, notamment l'infection, la progression de la maladie et les anomalies hématologiques et biochimiques ; soins de soutien standard. Interrompre le binimetinib et l'encorafenib en cas de fatigue récurrente non soulagé par le repos (et limitant les AVQ instrumentales, grade 2) et la première apparition de symptômes de grade 3 (symptômes graves, limitant l'autonomie). Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3.

Continuez à la page suivante

Continué

La détection et la gestion des effets indésirables et des anomalies de laboratoire ne sont pas incluses dans le parcours des soins de l'encorafenib/binimetinib.

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Mal de tête	Douleur et / ou changement de vision	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être multifactorielle. Pour les symptômes graves, il peut s'agir d'un saignement dans au cerveau, une hypertension non contrôlée, une déshydratation, une nouvelle maladie du SNC ou d'autres causes; envisager une IRM cérébrale et évaluer l'hypertension. • Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (douleur modérée ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne) ou première apparition d'un grade 3 (douleur sévère ; limitation des soins personnels). • Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3.
Hémorragie	Selles rouges ou noires/selles goudronneuses, sang dans les urines, maux de tête, toux ou vomissements de sang, douleurs abdominales, saignements vaginaux inhabituels, fatigue, étourdissements ou faiblesse	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de soutien standard ; intervention médicale selon les indications. • Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (saignement modéré) ou de première apparition de grade 3 (saignement grave nécessitant une transfusion ou une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale). • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de grade 4 (conséquences potentiellement mortelles); reprendre le traitement lorsque l'EI est revenu à un niveau de grade 0-1; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4.
Hépatotoxicité	Douleur abdominale ou gonflement ; jaunissement de la peau ou des yeux ; urines foncées ; ecchymoses faciles ; perte d'appétit ; sensation de fatigue ou de faiblesse	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les LFT au début du traitement et tous les mois pendant le traitement ou selon les indications cliniques. • Évaluer les autres causes telles que les médicaments concomitants (prescrits et en vente libre, ainsi que les suppléments et les herbes), les étiologies infectieuses, ainsi que la progression de la maladie • Interrompre le binimetinib à la première apparition d'une maladie de grade 3/4 (transaminases ou phosphatase alcaline >5× ULN, bilirubine >3× ULN) et arrêter définitivement le traitement si l'état ne s'améliore pas dans les 4 semaines • Interrompre le binimetinib en cas d'augmentation de grade 2 de l'AST ou de l'ALT (transaminases >3× ULN, phosphatase alcaline >2,5× ULN ou bilirubine >1,5× ULN) en l'absence d'amélioration dans les 2 semaines ; puis après une amélioration au grade 0/1 ou aux niveaux de pré-traitement/de base, reprendre à la même posologie. • Ne pas administrer l'encorafenib en cas de persistance (plus de 4 semaines) d'un Grade 2 (transaminases >3 × LSN, phosphatase alcaline >2,5 × LSN ou bilirubine >1,5× ULN) jusqu'à ce qu'il s'améliore jusqu'à un grade 0/1 ; reprendre à la même posologie. • Ne pas administrer l'encorafenib en cas de grade 3/4 (transaminases ou phosphatase alcaline >5× ULN, bilirubine >3× ULN) et arrêter définitivement si aucune récupération à un grade 0/1 dans les 4 semaines ou pour un événement récurrent de grade 4.

Continuez à la page suivante

Continué

La détection et la gestion des effets indésirables et des anomalies de laboratoire ne sont pas incluses dans le parcours des soins de l'encorafenib/binimetinib.

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Réaction d'hypersensibilité	Gonflement, sensation d'évanouissement, éruption cutanée, érythème, anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation possible en fonction de la gravité. • Arrêt immédiat et définitif de l'encorafenib pour les patients présentant des réactions d'hypersensibilité sévères.
Maladie pulmonaire interstitielle / pneumonie	Essoufflement, toux, fatigue ; difficulté à se déplacer	<ul style="list-style-type: none"> • Recherchez d'autres étiologies comme une infection, une embolie pulmonaire, des métastases pulmonaires progressives, un épanchement pleural ou une maladie pulmonaire. • Évaluez l'oxymétrie de pouls et envisagez un scanner ou une radiographie du thorax. • Interrompre le binimetinib pendant 4 semaines en cas de grade 2 (symptomatique, limitant les AVQ instrumentales) ; si l'état s'améliore jusqu'au grade 0/1, reprendre à dose réduite ; si le problème n'est pas résolu dans les 4 semaines, arrêter définitivement le traitement. • Arrêter définitivement le binimetinib en cas de grade 3/4 (symptômes graves ; limitant les AVQ ; besoin d'oxygène ou compromission respiratoire mettant en danger la vie du patient et nécessitant une trachéotomie ou une intubation). • Suspendre l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 ou de première apparition de grade 3 ; arrêter définitivement ou suspendre l'encorafenib en cas de grade 4 ; reprendre le traitement lorsque l'EI est revenu à un grade 0/1. • Arrêt définitif de l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou de grade 4.
Nausées Vomissements	Vomissements, nausées, Douleur RUQ ou LUQ	<ul style="list-style-type: none"> • Peut indiquer une hépatotoxicité, une métastase du SNC ; vérifier les TFT/ lipase/amylase ; fournir des soins de soutien standard. • Interrompre le binimetinib et l'encorafenib pendant un maximum de 4 semaines en cas de récurrence de Grade 2 (diminution de la prise orale ou 3 à 5 épisodes de vomissements en 24 heures) ou la première apparition d'un grade 3 (apport insuffisant ou ≥6 épisodes de vomissements en 24 heures). • Arrêter définitivement ou suspendre le binimetinib et l'encorafenib en cas de grade 4 (conséquences potentiellement mortelles) ; reprendre le traitement lorsque l'EI est revenu à un Grade 0/1 ; arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou 4.
Pancréatite	Douleur abdominale supérieure ; fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Éliminer les causes infectieuses, non infectieuses ou liées à la maladie. • Interrompre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (symptomatique, limitant les AVQ instrumentales) ou de première apparition de grade 3 (symptômes sévères ; limitation des AVQ). • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas d'EI de grade 4 (menace pour la vie) ; reprise lorsque l'EI est revenu à un grade 0/1. • Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou de grade 4.

Continuez à la page suivante

La détection et la gestion des effets indésirables et des anomalies de laboratoire ne sont pas incluses dans le parcours des soins de l'encorafenib/binimetinib.

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée
Pyrexie	Température élevée, frissons / frissons	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de soutien standard • Évaluez les traitements précédents et tout antécédent de pyrexie (pourrait être récurrent). • Suspendre le binimetinib et l'encorafenib jusqu'à 4 semaines en cas de récurrence de grade 2 (fièvres de 38,5°C-40,0°C [101,3°F-104,0°F] ; légèrement symptomatique, affectant les AVQ instrumentales) ou la première apparition d'un grade 3 (fièvres >40,0 °C [104,0 °F] ou 38,5 °C-40,0 °C [101,3 °F-104,0 °F] ; modérément symptomatique, limitant les AVQ liées aux soins personnels) • Arrêter ou suspendre définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de Grade 4 (toute fièvre très symptomatique [insuffisance rénale aiguë, hypotension nécessitant une hospitalisation, conséquences mettant la vie en danger]) ; reprendre le traitement lorsque l'EI est revenu à un grade 0/1 • Arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib en cas de récurrence de grade 3 ou de grade 4
Rhabdomyolyse	Douleur, faiblesse musculaire, vomissements, confusion, urines couleur thé	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier le taux de créatine phosphokinase (CPK) sérique. • Les fluides intraveineux et autres traitements de soutien. • En fonction de la situation clinique, suspendre le binimetinib ou l'encorafenib pendant 4 semaines en cas d'élévation asymptomatique de la CPK de grade 4 (>10x ULN) ou d'élévation des CPK accompagnée de symptômes ou d'une insuffisance rénale. Reprendre lorsque l'EI est revenu à un grade 0/1 ; s'il n'est pas résolu en 4 semaines, arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib.
Thromboembolie Veineuse	Douleur, gonflement, rougeurs, chaleur à proximité d'une thrombose veineuse profonde dans un membre Douleur thoracique, rythme cardiaque élevé, difficulté à respirer, vertiges ou perte de conscience	<ul style="list-style-type: none"> • Test aux D-dimères ; examens d'imagerie, notamment tomographie par ordinateur ou scintigraphie de ventilation/perfusion. • Ne pas administrer le binimetinib et l'encorafenib en cas de thrombose veineuse profonde non compliquée ou une embolie pulmonaire ; si aucune amélioration au grade 0/1, arrêter définitivement le binimetinib. • Selon la situation, en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital (grade 4), arrêter définitivement le binimetinib et l'encorafenib.