

# Terapia di combinazione encorafenib/ binimetinib per il melanoma:

uno strumento per l'assistenza infermieristica da  
"The melanoma nursing initiative (MNI)"

La terapia di associazione Encorafenib (Braftovi™)/binimetinib (Mektovi®) è indicata per il trattamento di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con una mutazione BRAF V600E o V600K. Encorafenib è un inibitore di alcune forme mutate di BRAF chinasi, tra cui BRAF V600E e V600K. Circa la metà dei pazienti con melanoma ha una forma mutata della proteina BRAF nel tumore(i). Binimetinib è un inibitore di MEK1 e MEK2.

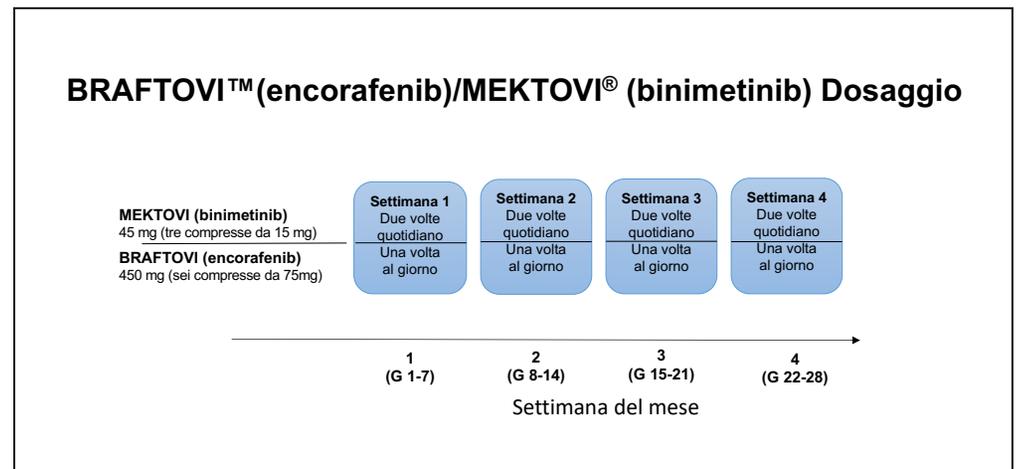
La terapia combinata con inibitori BRAF/MEK è associata ad una risposta tumorale superiore e ad una migliore sopravvivenza del paziente rispetto alla terapia con inibitori BRAF in monoterapia (vemurafenib o encorafenib). Questa combinazione di inibitore BRAF/MEK di seconda generazione, encorafenib/binimetinib, è stata sviluppata per ottimizzare le proprietà farmacologiche in termini di migliore efficacia (aumento dell'attività) e tollerabilità (diminuzione degli effetti collaterali).

Questo documento fa parte di un kit globale di strumenti infermieristici inteso ad assistere gli infermieri nell'ottimizzazione della cura dei pazienti affetti da melanoma che ricevono nuove terapie anti-melanoma.

# DOSAGGIO/SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Sia encorafenib che binimetinib sono farmaci somministrati per via orale. Binimetinib viene somministrato alla dose di 45 mg (tre compresse da 15 mg) due volte al giorno ed encorafenib alla dose di 450 mg (sei capsule da 75 mg) una volta al giorno, ciascuno secondo i regimi indicati di seguito. La dose di encorafenib può essere assunta contemporaneamente a una delle dosi di binimetinib. Il trattamento viene continuato fino a progressione di malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

- Se il paziente dimentica una dose di encorafenib o binimetinib, istruirli come segue :
  - » Binimetinib: se ha dimenticato una dose, non la assuma se mancano meno di 6 per la dose successiva. Invece, aspetti e prenda la dose all'orario programmato
  - » Encorafenib: se ha dimenticato una dose, non la assuma se mancano meno di 12 ore per la dose successiva. Invece, aspetti e prenda la dose all'orario programmato
  - » NON deve essere assunta una dose doppia di binimetinib o encorafenib per compensare la dose dimenticata
  - » Non assuma una dose aggiuntiva di binimetinib o encorafenib se si verifica vomito durante o dopo la somministrazione. Continuare con la dose successiva all'orario programmato



- Encorafenib e binimetinib possono essere somministrati con o senza cibo. Questi farmaci non richiedono refrigerazione (conservare a temperatura ambiente)
- Per i pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina totale maggiore di 1,5 e minore o uguale a 3 × ULN e qualsiasi AST) o grave (livelli di bilirubina totale maggiori di 3 × ULN e qualsiasi AST ), binimetinib deve essere ridotto a 30 mg BID anziché 45 mg BID
- In linea generale, forti o moderati inibitori del CYP3A4 devono essere evitati durante l'assunzione di encorafenib . Se l'uso concomitante, a breve termine, di un potente inibitore del CYP3A4 è inevitabile, ridurre il dosaggio di encorafenib a un terzo (p. es., da 450 a 150 mg). Ridurre della metà il dosaggio di encorafenib (p. es., da 450 mg a 225 mg) in caso di uso concomitante con un inibitore moderato. Quando si interrompe l'inibitore del CYP3A4, attendere 3-5 emivite di eliminazione dell'inibitore prima di riprendere encorafenib alla dose precedente.

Il forte potenziale interattivo di encorafenib con i farmaci metabolizzati dal CYP3A4 richiede una considerazione speciale. La concordanza sui medicinali è un processo essenziale e continuo. L'oncologo dovrebbe lavorare a stretto contatto con il farmacista ed il medico curante durante la valutazione dei farmaci utilizzati per altre patologie, selezionando i farmaci con il minimo potenziale di interazione e somministrando una approfondita documentazione.

# EFFETTI COLLATERALI E LORO GESTIONE

- Possibili effetti avversi (EA) correlati al trattamento devono essere discussi con i pazienti prima di iniziare la terapia con encorafenib/binimetinib. I pazienti devono essere informati dell'importanza di segnalare immediatamente qualsiasi cambiamento di salute che possa rappresentare un evento avverso correlato al trattamento.
- Gli eventi avversi più comuni associati a encorafenib/binimetinib sono stati affaticamento (riscontrato nel 43% dei pazienti negli studi), nausea (41%), diarrea (36%), vomito (30%), dolore addominale (28%) e artralgie (26%)

Gli eventi avversi associati alla terapia con encorafenib/binimetinib possono essere generalmente classificati in quelli più comuni (ma in genere di gravità da lieve a moderata) ed eventi avversamente comuni ma gravi o specifici. La tabella 1 mostra gli eventi avversi comuni e meno comuni ma gravi o specifici associati a encorafenib/binimetinib, nonché altri eventi avversi (appendici 1 e 2).

**Tabella 1. Guida alla gestione degli eventi avversi associati a encorafenib/binimetinib**

Categoria	effetti avversi	(numero dell'appendice)
Più comuni (che si verificano in $\geq 15\%$ dei pazienti)	Stanchezza	2
	Apparato gastrointestinale	
	• Diarrea	2
	• Nausea	2
	• Vomito	2
	• Dolore addominale	2
	• Stipsi	2
	Dolori articolari/muscolari	
	• Artralgie	2
	• Mialgie	2
	Disturbi della pelle	1
	• Ipercheratosi	1
	• Eruzione cutanea	1
	• Pelle secca	1
	Mal di testa	2
	Tossicità oculare	1
	• Deficit visivo	1
• Retinopatia sierosa/RPED	1	
Ipertermia	2	
Emorragia	2	
Vertigini	2	

**Tabella 1. Guida alla gestione degli eventi avversi associati a encorafenib/binimetinib (Continua)**

Categoria	effetti avversi	(numero dell'appendice)
Meno comuni ( $\leq 10\%$ ) ma gravi o specifici per gli inibitori BRAF/MEK	Nuovi tumori primari ( cutaneo e non cutaneo) . . . . .	1
	Cardiovascolari	
	• Cardiomiopatia (LVEF ridotta	1
	• Tromboembolia venosa (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)	2
	• Prolungamento del QTc	1
	Ipersensibilità ai farmaci . . . . .	2
	Paresi facciale . . . . .	2
	Epatotossicità . . . . .	2
	Interstiziopatia polmonare/ polmonite . . . . .	2
	Pancreatite . . . . .	2
	Pannicolite . . . . .	2
	Ipertermia . . . . .	2
	Rabdomiolisi . . . . .	2
Uveite . . . . .	1	

Gli eventi avversi gravi e talvolta moderati sono comunemente gestiti con l'interruzione o la sospensione della dose (Tabella 2). In alcuni casi, è giustificato il rinvio ad uno specialista (p. es., cardiologo, dermatologo o oculista).

**Tabella 2. Riduzioni della dose raccomandata per Encorafenib/Binimetinib \***

<b>Encorafenib</b>	<b>Riduzione della dose da 450 mg per via orale una volta al giorno a:</b>
Prima riduzione Seconda riduzione Modifica successiva	300 mg per via orale una volta al giorno 200 mg per via orale una volta al giorno Interrompere definitivamente se incapaci tollerare la dose di 200 mg una volta al giorno
<b>Binimetinib</b>	<b>Riduzione della dose da 45 mg per via orale due volte al giorno a:</b>
Prima riduzione Modifica successiva	30 mg per via orale due volte al giorno Interrompere definitivamente se incapaci di tollerare la dose di 30 mg due volte al giorno

\*Se binimetinib viene sospeso per un qualsiasi motivo, la dose di encorafenib deve essere ridotta a 300 mg o meno fino alla ripresa di binimetinib. Inoltre, quando somministrato con binimetinib, non è necessaria una modifica del dosaggio di encorafenib per le nuove neoplasie cutanee primarie; eventi oculari diversi da uveite, irite e iridociclite; malattia polmonare interstiziale/polmonite; disfunzione cardiaca; aumento della creatinfosfochinasi (CPK); rabdomiolisi; e tromboembolismo venoso.

# SUGGERIMENTI CLINICI

- Prima di iniziare la terapia target, i pazienti che hanno ricevuto in precedenza un trattamento immunoterapico devono essere attentamente monitorati per possibili tossicità sovrapposte. Sono stati osservati diversi eventi avversi sia con la terapia target che con l'immunoterapia e si possono manifestare tossicità cumulative
- Le potenziali interazioni farmacologiche sono una componente importante della terapia con encorafenib/binimetinib
  - » Oltre alle interazioni con inibitori/induttori del CYP3A4, encorafenib può interagire negativamente con altri farmaci prolungando l'intervallo QT. È importante identificare questi farmaci in modo che non vengano usati contemporaneamente e/o che i dosaggi dei farmaci siano opportunamente modificati
  - » Per i pazienti in età fertile, utilizzare metodi contraccettivi durante il trattamento e per 30 giorni dopo l'ultima dose. Le donne devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace perché encorafenib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali
  - » I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a procurarsi tutti i farmaci da un'unica farmacia per garantire la familiarità con l'elenco completo dei farmaci ed evitare problemi di politerapia
- I pazienti devono essere visitati da un dermatologo prima di iniziare il trattamento, ogni 2 mesi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento
- A causa del potenziale rischio di cardiomiopatia, valutare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) prima dell'inizio del trattamento, dopo 1 mese di trattamento, poi ogni 2- 3 mesi durante il trattamento. La sicurezza di binimetinib non è stata studiata nei pazienti con LVEF inferiore al 50% o inferiore al limite inferiore della norma. I pazienti con fattori di rischio cardiovascolare devono essere attentamente monitorati quando trattati con binimetinib
- I nuovi tumori della pelle spesso si presentano inizialmente come una verruca di nuova insorgenza, un'ulcera cutanea o una protuberanza rossastra che sanguina o che non tende a guarire e/o che cambia di dimensioni o di colore bluastro. I pazienti devono essere informati di questa modalità di presentazione dei nuovi tumori e consigliati di segnalare immediatamente qualsiasi cambiamento della pelle al team sanitario
- Consigliare ai pazienti di fotografare qualsiasi cambiamento cutaneo
- Prestare attenzione se si passa a encorafenib/binimetinib da un altro regime combinato di inibitore di BRAF/MEK a causa di intollerabile ipertermia, poiché può verificarsi ipertermia ricorrente
- Alcuni pazienti sviluppano alterazioni visive ad esordio acuto entro 12-36 ore dall'inizio della combinazione encorafenib/binimetinib. Questo è solitamente un effetto transitorio associato a binimetinib.

## DOMANDE E RISPOSTE

**D.** I pazienti spesso mi chiedono se il farmaco funziona. Cosa posso dire loro?

**R.** Puoi informare i pazienti che il team di oncologia li visiterà regolarmente, per eseguire un esame fisico, valutare i sintomi e rivedere gli esami di laboratori. Inoltre, il team eseguirà indagini strumentali ripetute ogni 8-12 settimane per valutare la risposta alla terapia.

Chiedi ai tuoi pazienti di tenere un diario dei loro sintomi e dei possibili effetti avversi che potrebbero avere con questa terapia. Spiega ai pazienti che potrebbero anche avvertire alcuni sintomi, come il dolore che inizia a diminuire, il che potrebbe significare che il tumore sta iniziando a ridursi.

**D.** Se per qualsiasi motivo è necessario sospendere binimetinib, come deve essere aggiustato il dosaggio di encorafenib?

**R.** Quando binimetinib viene sospeso, il dosaggio di encorafenib deve essere ridotto a 300 mg al giorno o meno fino alla ripresa di binimetinib. Questo perché encorafenib, se somministrato da solo, è associato a un aumentato rischio di determinati eventi avversi (come reazioni dermatologiche) rispetto a quando somministrato insieme a binimetinib.

**D.** Per quanto tempo il paziente proseguirà la terapia con inibitori BRAF/MEK?

**R.** Molto probabilmente, i pazienti continueranno la terapia se la loro malattia sta rispondendo alla terapia e stanno tollerando i farmaci. Durante gli studi clinici, il trattamento è stato interrotto per progressione della malattia o tossicità intollerabile non gestita con la sospensione del farmaco o con la riduzione della dose.

# DOMANDE E RISPOSTE

Continua

## D. Quali neoplasie cutanee dobbiamo monitorare?

**R.** L'uso di inibitori BRAF è stato associato a nuove neoplasie maligne primarie. Neoplasie cutanee primarie di nuova insorgenza includono carcinomi a cellule squamose (e una variante nota come cheratoacantomi), carcinomi a cellule basali e nuovi melanomi primari. Nello studio Columbus, i carcinomi cutanei a cellule squamose/cheratoacantomi si sono verificati nel 2,6% dei pazienti, mentre i carcinomi a cellule basali si sono verificati nell'1,6% dei pazienti che hanno ricevuto encorafenib in combinazione con binimetinib. Il tempo mediano alla prima insorgenza di carcinoma cutaneo a cellule squamose/cheratoacantomi è stato di 5,8 mesi.

Per questi motivi, si raccomandano valutazioni dermatologiche prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 mesi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con encorafenib/binimetinib. La pelle danneggiata dal sole (p. es., testa e collo, mani) è comunemente sede di nuove neoplasie cutanee. I carcinomi a cellule squamose appaiono in genere come chiazze eritemato-squamose o lesioni ulcerate con bordi rilevati e una depressione centrale. I cheratoacantomi sono lesioni tipicamente a forma di cupola, simmetriche, simili a un vulcano, circondate da una parete liscia di pelle infiammata, con un cappuccio di squame cheratiniche e detriti. Lesioni sospette devono essere asportate con valutazione dermatologica. La modifica della dose non è necessaria per le nuove neoplasie cutanee primarie.

# RISORSE PER IL PAZIENTE

**Melanoma Italia Onlus**

<https://www.melanomaitalia.org/>

## RISORSE AGGIUNTIVE

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.

Fare clic qui per i piani d'azione scaricabili da personalizzare per i propri pazienti. Questi materiali sono attualmente alloggiati insieme su questa stessa pagina web.

# APPENDIX 1

I CSP per tossicità cutanea, cardiotoxicità e tossicità oculare a cui si fa riferimento qui sono ospitati nella stessa pagina Web di questi kit di strumenti.

Contengono informazioni per tutti gli inibitori BRAF/MEK.

Fare clic sul collegamento sottostante per accedere ai CSP, che possono anche essere stampati dal sito:

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

# APPENDIX 2

## Rilevamento e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per encorafenib/binimetinib.

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva
Artralgie/mialgie	Dolore articolare gonfiore o rigidità; sensazione di stanchezza; perdita di forza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogare i pazienti sui sintomi articolari; terapia di supporto standard (analgesia e farmaci antinfiammatori)</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (dolore moderato, limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (dolore intenso e limitazioni delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Sospendere in maniera definitiva binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando AE migliora al Grado 0-1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4</li> <li>• Richiedere un consulto reumatologico per ridurre al minimo il rischio di danni permanenti alle articolazioni”</li> </ul>
Colite	Dolore/tensione addominale, sangue o muco nelle feci, gonfiore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare le cause infettive, non infettive e correlate alla malattia</li> <li>• Monitorare attentamente i pazienti che hanno sviluppato diarrea o colite con una precedente immunoterapia</li> <li>• Terapia di supporto standard: dieta leggera, idratazione</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane per recidive di Grado 2 (dolore addominale; sangue o muco nelle feci; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (grave dolore addominale; segni peritoneali di dolorabilità, dolore, gonfiore)</li> <li>• Interrompere o sospendere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita come il collasso emodinamico); riprendere quando AE migliora al Grado 0-1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4”</li> </ul>
Costipazione/dolore addominale	Evacuazioni poco frequente/ difficoltà a defecare, dolore addominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentare liquidi, fibre, lassativi. Considerare di eseguire test appropriati per valutare un'ostruzione intestinale</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (sintomi persistenti di costipazione o dolore moderato che limita le ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (stitichezza per la quale è indicata una evacuazione manuale , forte dolore addominale)</li> <li>• Interrompere o sospendere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando migliora al Grado 0-1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per recidive di Grado 3 o Grado 4”</li> </ul>

Continua alla pagina successiva

## Rilevamento e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per encorafenib/binimetinib.

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva
Diarrea	Feci molli e acquose; aumento della frequenza e dell'urgenza della defecazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare cause infettive, non infettive e correlate alla malattia</li> <li>• Terapia di supporto standard; dieta leggera; idratazione di supporto</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (aumento di 4-6 evacuazioni/die rispetto al basale; aumento della produzione di feci da una stomia; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (aumento di <math>\geq 7</math> evacuazioni/die rispetto al basale; incontinenza; grave aumento della produzione di feci da una stomia rispetto al basale; limitazione delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere o sospendere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando AE migliora al Grado 0-1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4”</li> </ul>
Edema	Gonfiore degli arti, ecc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (gonfiore moderato; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (gonfiore severo, grave alterazione del profilo anatomico)</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per grado 3 ricorrente”</li> </ul>
Tossicità embrio-fetale	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Binimetinib ed encorafenib possono causare danni al feto. Donne e uomini in età fertile devono usare un efficace metodo contraccettivo non ormonale durante il trattamento con encorafenib/binimetinib e per almeno 30 giorni dopo la dose finale di encorafenib/binimetinib</li> </ul>
Paresi facciale	I muscoli del viso sembrano “abbassarsi o indebolirsi”; può essere bilaterale o unilaterale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escludere cause infettive, non infettive e correlate alla malattia</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (sintomi moderati; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (sintomi gravi; limitazioni delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per Grado 3 ricorrente”</li> </ul>
Stanchezza	Stanchezza costante non alleviata dal riposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il paziente lamenta astenia? escludere altre cause, comprese infezioni, progressione della malattia e anomalie ematologiche e biochimiche; terapia di supporto standard</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per l'affaticamento ricorrente non alleviato dal riposo (e limitante le ADL strumentali, Grado 2) e la prima insorgenza di Grado 3 (sintomi gravi, limitazioni delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 3 ricorrente”</li> </ul>

Continua alla pagina successiva

## Rilevamento e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per encorafenib/binimetinib.

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva
Mal di testa	Dolore e/o alterazione della vista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può essere multifattoriale. Per i sintomi gravi, considerare altre cause come emorragia cerebrale, ipertensione incontrollata, disidratazione, malattia del SNC di nuova insorgenza o altre cause; considerare di eseguire una risonanza magnetica cerebrale e valutare l'ipertensione</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (dolore moderato; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (dolore intenso; limitazione delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per ricorrente Grado 3"</li> </ul>
Emorragia	Feci rosse o nere/catramose, sangue nelle urine, mal di testa, tosse o vomito con sangue, dolore addominale, sanguinamento vaginale insolito, stanchezza, vertigini o debolezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia di supporto standard; necessario intervento medico</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (emorragia moderata) o prima insorgenza di Grado 3 (grave sanguinamento che richiede trasfusione o un intervento radiologico, endoscopico o chirurgico)</li> <li>• Interrompere o sospendere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando AE migliora al Grado 0-1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per Grado 3 o Grado 4 ricorrente"</li> </ul>
Epatotossicità	Dolore o gonfiore addominale; colorazione gialla della cute o degli occhi; urina scura; comparsa di ematomi; perdita di appetito; sensazione di stanchezza o debolezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare le LFT al basale e mensilmente durante il trattamento o come clinicamente indicato</li> <li>• Valutare altre cause come i farmaci concomitanti (sia prescritti che da banco così come integratori e prodotti erboristici), eziologie infettive e progressione di malattia</li> <li>• Sospendere binimetinib alla prima apparizione di Grado 3/4 (transaminasi o fosfatasi alcalina &gt;5x ULN, bilirubina &gt;3x ULN) e interrompere definitivamente se non migliora entro 4 settimane</li> <li>• Sospendere binimetinib per un aumento di AST o ALT di Grado 2 (transaminasi &gt;3x ULN, fosfatasi alcalina &gt;2,5 x ULN o bilirubina &gt;1,5 x ULN) se nessun miglioramento entro 2 settimane; quindi, dopo il miglioramento al Grado 0/1 o ai livelli pretrattamento/basale, riprendere allo stesso dosaggio</li> <li>• Sospendere encorafenib per il grado 2 persistente (più di 4 settimane) (transaminasi &gt;3 x ULN, fosfatasi alcalina &gt;2,5 x ULN o bilirubina &gt;1,5 x ULN) fino a quando non migliora al Grado 0/1; riprendere alla stessa dose</li> <li>• Sospendere encorafenib per il Grado 3/4 (transaminasi o fosfatasi alcalina &gt;5x ULN, bilirubina &gt;3x ULN) e interrompere definitivamente se non si raggiunge il Grado 0/1 entro 4 settimane o per eventi ricorrenti di Grado 4"</li> </ul>

Continua alla pagina successiva

## Rilevamento e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per encorafenib/binimetinib.

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva
Reazioni di ipersensibilità	Gonfiore, sensazione di svenimento, rash cutaneo, eritema, anafilassi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibile ricovero in ospedale a seconda della gravità</li> <li>• Interruzione immediata e permanente di encorafenib per i pazienti con gravi reazioni di ipersensibilità”</li> </ul>
Interstiziopatia polmonare/ polmonite	Respiro corto, tosse , stanchezza; difficoltà a deambulare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare altre eziologie come infezioni, embolia polmonare, progressione di metastasi polmonari, versamento pleurico o malattie polmonari</li> <li>• Valutare la pulsossimetria e considerare di eseguire la TC o la radiografia del torace</li> <li>• Sospendere binimetinib per 4 settimane per il Grado 2 (sintomatico; limitazione delle ADL strumentali); se migliorato al Grado 0/1, riprendere a dose ridotta; se non si risolve entro 4 settimane, interrompere definitivamente binimetinib</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib per il Grado 3/4 (sintomi severi; limitazione delle ADL per la cura personale; necessità di somministrare ossigeno-terapie o n caso di compromissione respiratoria pericolosa per la vita che richiede tracheostomia/intubazione)</li> <li>• Sospendere encorafenib per un massimo di 4 settimane per recidive di Grado 2 o alla prima occorrenza di Grado 3; interrompere o sospendere definitivamente encorafenib per il Grado 4; riprendere quando l'AE migliora al Grado 0/1</li> <li>• Interrompere definitivamente encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4”</li> </ul>
Nausea/vomito	Vomito, nausea, dolore RUQ o LUQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può indicare epatotossicità, metastasi al SNC; controllare LFT/lipasi/amilasi; fornire cure di supporto standard</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (assunzione orale ridotta o 3-5 episodi di vomito in 24 ore) o prima insorgenza di Grado 3 (assunzione inadeguata o ≥6 episodi di vomito in 24 ore)</li> <li>• Interrompere in maniera permanente o sospendere binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando AE migliora al Grado 0/1; interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4”</li> </ul>
Pancreatite	Dolore addominale superiore; febbre, polso accelerato, nausea, vomito, tensione addominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escludere cause infettive, non infettive o correlate a malattie</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (sintomatica; limitazione delle ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (sintomi severi; limitazione delle ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere in maniera permanente o sospendere binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita); riprendere quando l'AE migliora al Grado 0/1</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib in caso di recidiva di Grado 3 o Grado 4</li> </ul>

Continua alla pagina successiva

## Rilevamento e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per encorafenib/binimetinib.

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva
Ipertermia	Temperatura elevata, brividi/tremori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia di supporto standard</li> <li>• Valutare i trattamenti precedenti e l'eventuale storia di ipertermia (potrebbe essere ricorrente)</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per un massimo di 4 settimane in caso di recidiva di Grado 2 (febbre 38,5°C–40,0°C; lievemente sintomatico, che interferisce con le ADL strumentali) o prima insorgenza di Grado 3 (febbre &gt;40,0°C o 38,5°C–40,0°C moderatamente sintomatico, che limita le ADL per la cura personale)</li> <li>• Interrompere o sospendere definitivamente binimetinib ed encorafenib per il Grado 4 (qualsiasi febbre altamente sintomatica [insufficienza renale acuta, ipotensione che richiede il ricovero in ospedale. conseguenze pericolose per la vita] ); riprendere quando l'AE migliora al Grado 0/1</li> <li>• Interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib per recidiva di Grado 3 o Grado 4</li> </ul>
Rabdomiolisi	dolore, debolezza muscolare, vomito, confusione, urine color tè	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controllare i livelli di creatinfosfochinasi sierica (CPK)</li> <li>• Somministrare liquidi endovenosi e altre terapie di supporto</li> <li>• A seconda della situazione clinica, sospendere binimetinib o encorafenib per 4 settimane per qualsiasi aumento di CPK asintomatico di Grado 4 (&gt;10x ULN) o qualsiasi aumento di CPK con sintomi o con insufficienza renale. Riprendere quando AE migliora al Grado 0/1; se non si risolve entro 4 settimane, interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib"</li> </ul>
Tromboembolia venosa	<p>Dolore, gonfiore, arrossamento, calore vicino a una trombosi venosa profonda in un arto</p> <p>Dolore toracico, battito cardiaco accelerato, difficoltà respiratorie, capogiri o perdita di coscienza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eseguire il test del D-dimero; esami di imaging, inclusa la TC o la scansione di ventilazione/perfusione</li> <li>• Sospendere binimetinib ed encorafenib per trombosi venosa profonda o embolia polmonare non complicate; se nessun miglioramento al Grado 0/1, interrompere definitivamente binimetinib</li> <li>• A seconda della situazione, per embolia polmonare pericolosa per la vita (Grado 4), interrompere definitivamente binimetinib ed encorafenib"</li> </ul>

ADL: attività della vita quotidiana; ULN: limite normale superiore; BID: due volte al giorno; LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; LFT: test di funzionalità epatica; RUQ: quadrante superiore destro; LUQ: quadrante superiore sinistro; SNC: sistema nervoso centrale; AE: eventi avversi