

# Thérapie combinée cobimetinib / vemurafenib pour le mélanome :

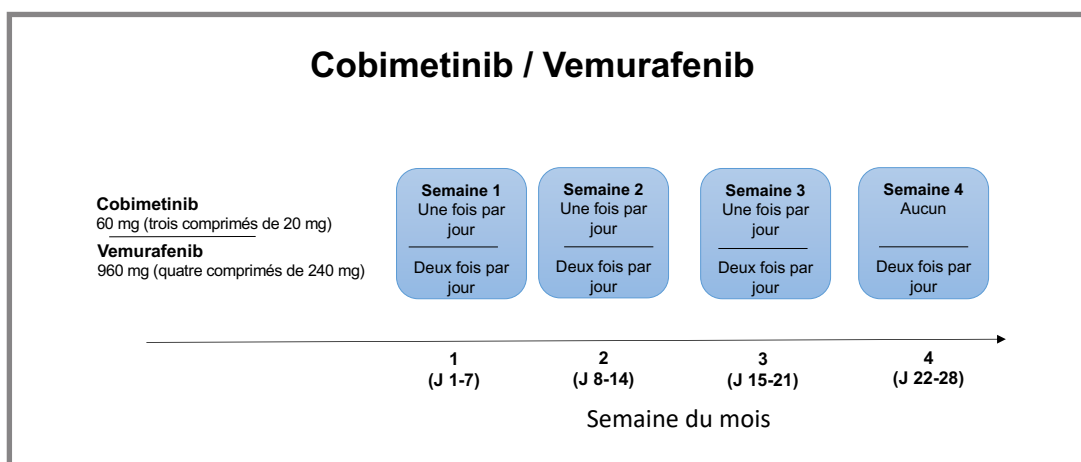
un outil infirmier de la part de Melanoma Nursing Initiative (MNI)

L'association cobimetinib (Cotellic<sup>®</sup>) / vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) est indiquée pour le traitement des patients avec un mélanome porteur d'une mutation de BRAF V600E ou V600K, inopérable ou métastatique. Le cobimetinib est un inhibiteur des enzymes kinases MEK1 et MEK2, et le vemurafenib est un inhibiteur de certaines formes mutées de la kinase BRAF et notamment de BRAF V600E. Environ la moitié des patients souffrant 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.

Ce document fait partie d'une boîte à outils destinée à aider les infirmières pour optimiser la prise en charge des patients traités pour un mélanome.

# DOSAGE / ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

- Pour le mélanome avancé, le cobimetinib et le vemurafenib sont des médicaments administrés par voie orale. Le cobimetinib est administré à raison de 60 mg (trois doses de 20 mg comprimés) une fois par jour pendant 3 semaines, suivi par 1 semaine de pause thérapeutique. Le vemurafenib est administré à raison de 960 mg (quatre 240 mg comprimés) deux fois par jour, à douze heures d'intervalle pour une dose totale quotidienne de 1920 mg selon les régimes décrits ci-dessous. La dose de cobimetinib peut être prise en même temps que l'une des doses de vemurafenib. La prise du traitement est poursuivie jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable survienne.



- Si le patient manque une dose de cobimetinib ou de vemurafenib, procéder comme suit :
  - » cobimetinib : Si moins de 12 heures se sont écoulées par rapport au programme prévue, prendre la dose manquée. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose manquée, ne pas prendre cette dose et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.
  - » vemurafenib : Une dose manquée peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante.
  - » Une double dose de cobimetinib ou de vemurafenib ne doit PAS être prise pour compenser une dose oubliée.
- Cobimetinib et vemurafenib peuvent être pris avec ou sans aliments. Les comprimés de vemurafenib ne doivent pas être écrasés ou mâchés.
- Les inhibiteurs forts ou modérés du cytochromes CYP3A4 doivent être évités pendant la prise du cobimetinib. Si la prise concomitante et à court terme d'un inhibiteur modéré du cytochrome CYP3A4 est inévitable, il faudra réduire la posologie de cobimetinib de 60 à 20 mg. Après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, reprendre la dose précédente de cobimetinib : 60 mg
- En général, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par le vemurafenib. Si l'utilisation concomitante d'un inducteur fort du CYP3A4 est inévitable, augmenter la dose de vemurafenib de 240 mg (un comprimé). Après l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4 pendant 2 semaines, reprendre la dose de vemurafenib prise avant l'initiation du traitement par l'inducteur fort du CYP3A4.

# EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT LES GÉRER

- Les éventuels effets indésirables (EI) liés au traitement doivent être discutés avec les patients avant l'initiation du traitement par cobimetinib/vemurafenib. 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 associés au traitement par cobimetinib/vemurafenib 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. Le tableau 1 présente les EI courants et les EI moins courants mais graves associés au cobimetinib/vemurafenib ainsi que d'autres EI (annexes).

**Tableau 1. EI associés au cobimetinib / vemurafenib**

irAE Catégorie	Exemples	Conseils de traitement (Numéro d'annexe)
Les plus communs	Fièvre / pyrexie.....	1
	Frissons.....	2
	Œdème.....	2
	Mal de tête .....	2
	Gastro-intestinal.....	2
	• La diarrhée	
	• La nausée & vomissement	
	• Constipation / douleur abdominale	
Toxicités cutanées (éruption / photosensibilité).....	1 & 2	
Articulation / douleurs musculaires (arthralgies / myalgies) .....	2	
Fatigue / fatigue .....	2	
Moins courant mais sérieux	Nouveaux cancers primaires .....	1
	• Cutané (ex. carcinome basocellulaire ou épidermoïde, kératocanthome, nouveau mélanome).....	1
	• Non cutané	
	Toxicité oculaire.....	1
	Cardiovasculaire	
	• Cardiomyopathie (LVEF).....	1
	• Hémorragie .....	2
	• Veineux thromboembolie (pulmonaire embolie, thrombose veineuse profonde).....	2
	• Anémie hémolytique .....	2
	Colite et perforation gastro-intestinal .....	2
Ipneumopathie interstitielle / pneumonie .....	2	
Toxicité rénale .....	2	

Continuez à la page suivant

Continué

- Les EI sévères et parfois modérés sont communément géré par l'interruption ou l'arrêt des doses. Dans certains cas, l'orientation vers un cardiologue, un dermatologue ou un ophtalmologiste est nécessaire.

## Tableau 2 : Réductions de dose recommandées pour le cobimetinib / vemurafenib

Cobimetinib	Réduction de la dose de 60 mg par voie orale une fois par jour à
Première réduction de la dose .....	40 mg oralement une fois par jour
Deuxième réduction de la dose .....	20 mg oralement une fois par jour
Modification ultérieure .....	Arrêter définitivement le traitement si l'on ne peut tolérer 20 mg une fois par jour.
Vemurafenib	Diminution de la dose de 960 mg par voie orale deux fois par jour à
Première réduction de la dose .....	720 mg par voie orale deux fois par jour
Deuxième réduction de la dose .....	480 mg oralement deux fois par jour
Modification ultérieure .....	Arrêter définitivement le traitement si l'on ne peut tolérer 480 mg deux fois par jour.

# DE PRÉCIEUX CONSEILS CLINIQUES

- Avant de commencer une thérapie ciblée, les patients qui ont déjà reçu une immunothérapie doivent être surveillés de près afin de déceler d'éventuelles toxicités superposées. Plusieurs EI sont observés à la fois avec la thérapie ciblée et l'immunothérapie qui peuvent entraîner des toxicités cumulatives.
- Les interactions médicamenteuses potentielles constituent un élément important du traitement par cobimetinib/vemurafenib pour le mélanome
  - » En plus des interactions avec les inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4, le cobimetinib/vemurafenib peuvent interagir négativement avec d'autres médicaments et allonger l'intervalle QT. Il est important de d'identifier ces médicaments afin qu'ils ne soient pas utilisés de façon concomitante et/ou que les doses des médicaments soient modifiées de manière appropriée.
  - » 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 d'éviter les problèmes de polypharmacie.
- Les patients doivent être vus par un dermatologue avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et 7 mois après l'arrêt du traitement, et jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement.
- Les nouveaux cancers de la peau se présentent souvent sous la forme d'une nouvelle verrue, d'une plaie cutanée ou d'une bosse rougeâtre qui saigne ou 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.
- Conseiller les patients pour prendre des photos de quelconque la peau lésions pour Documentation

## 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, généralement au moins une fois par mois, pour effectuer un examen physique et revoir les analyses de laboratoire et les symptômes. En outre, votre équipe effectuera des scans de restadification toutes les 8 à 12 semaines pour évaluer la réponse au traitement. Un membre de l'équipe oncologique demandera un taux de LDH, qui est un test de laboratoire qui agit comme un marqueur du mélanome et peut aider à évaluer la réponse du patient au traitement.

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

**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 si leur maladie répond au traitement et s'ils tolèrent les effets secondaires. Au cours des essais cliniques, les patients qui ont dû arrêter le traitement étaient ceux dont la maladie avait progressé ou qui présentaient des toxicités modérées à sévères qui affectaient leur qualité de vie et qui ont nécessité des interruptions de traitement persistantes, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

# RESSOURCES PATIENTS

**Melanome France**  
<http://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

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

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

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 CSP pour la toxicité cutanée, la cardiotoxicité et les toxicités oculaires référencés ici sont hébergés dans la section CSP du site Web de l'INM (TheMelanomaNurse.org).

Ils 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 imprimés à partir du site :

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

## ANNEXE 2

### La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le cobimetinib/vemurafenib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée*
Arthralgies / myalgies	Douleur articulaire gonflement, ou raideur, sensation de fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interroger les patients au sujet des symptômes articulaires ; soins de soutien standards (analgésie et médicaments anti-inflammatoires).</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité Grade 2 (douleur modérée, limitant les AVQ instrumentales) ou de grade 3 (douleur sévère et limitation des AVQ auto-soignantes).</li> </ul>
Frissons	Sensation de tremblement/froid en absence de fièvre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogation sur les symptômes, y compris les symptômes liés aux réactions fébriles graves.</li> <li>• Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité Grade 2 (tremblements modérés) ou Grade 3 (frissons sévères ou prolongés ne répondant pas aux narcotiques).</li> </ul>
Constipation / douleur abdominale	Selles peu fréquentes/difficulté d'aller à la selle, douleurs abdominales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentez les liquides, les fibres, les laxatifs. Envisagez des tests appropriés pour évaluer l'obstruction intestinale.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérance de Grade 2 (symptômes persistants de constipation ou douleur modérée limitant les AVQ instrumentales) ou de grade 3/4 (constipation avec évacuation manuelle indiquée, douleur abdominale sévère). (constipation avec évacuation manuelle indiquée, douleurs abdominales sévères, ou conséquences mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>
Œdème	Gonflement de membres, etc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité Grade 2 (gonflement modéré, limitant les AVQ instrumentales) ou Grade 3 (gonflement sévère, déviation importante du contour anatomique).</li> </ul>
Toxicité embryo-fœtale	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le cobimetinib et le vemurafenib peuvent nuire au fœtus. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 semaines après la dernière dose de cobimetinib ou de vemurafenib (selon la dernière dose prise).</li> </ul>
Fatigue	L'épuisement incessant non soulagé par du repos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interroger les patients sur leur niveau d'énergie ; évaluer les facteurs contributifs possibles, y compris l'infection, la progression de la maladie, les anomalies hématologiques et biochimiques; soins de soutien standard.</li> <li>• Anticiper le maintien du traitement en cas de fatigue non soulagée par le repos et limitant les AVQ. (Grade 2/3)</li> </ul>

Continuez à la page suivant

Continué

## La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le cobimetinib/vemurafenib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée*
Mal de tête	Douleur et/ou changement de vision	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être multifactorielle. Pour les symptômes graves, il peut s'agir d'une hémorragie au cerveau, une hypertension non contrôlée, une déshydratation, une nouvelle maladie du SNC, ou d'autres causes ; envisager une IRM cérébrale et des évaluations de l'hypertension.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas de douleur intolérable de grade 2 (douleur modérée) ou de grade 3 (douleur intense, limitant l'autonomie), ou grade 3 (douleur sévère, limitant l'autonomie dans les AVQ).</li> </ul>
Hémorragie	Selles rouges ou noires/goudronneuses, a 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"> <li>• Soins de soutien standard ; intervention médicale selon les indications.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement en cas d'intolérance de Grade 2 (saignement modéré) ou Grade 3/4 (saignement grave nécessitant une transfusion ou une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale ou des conséquences mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>
Hépatotoxicité	Douleur abdominale ou gonflement ; jaunissement de la peau ou des yeux ; urines foncées ; ecchymoses faciles, perte d'appétit ; sensation de fatigue ou faiblesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller les LFT au début du traitement et tous les mois pendant le traitement ou selon les indications cliniques.</li> <li>• Anticiper l'arrêt du traitement du cobimetinib à la première apparition d'un grade 4 (&gt;20× limite supérieure de la normale [LSN] pour les transaminases et la phosphatase alcaline ; &gt;10 fois la limite supérieure de la normale pour la bilirubine) et l'arrêt définitif du traitement si la situation ne s'améliore pas dans les 4 semaines.</li> <li>• Prévoir l'arrêt du traitement du vemurafenib en cas de résultats intolérables de Grade 2 (transaminases &gt;3× LSN, phosphatase alcaline &gt;2,5× LSN, ou bilirubine &gt;1,5× LSN) ou de grade 3/4 (transaminases ou phosphatase alcaline &gt;5× LSN, bilirubine &gt;3× ULN) et arrêt définitif du traitement en l'absence de rétablissement des grades 0-1 ou d'un événement récurrent de grade 4. 0-1 ou événement récurrent de grade 4.</li> </ul>
Hypersensibilité	Gonflement, sensation d'évanouissement, éruption cutanée, érythème, anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation possible.</li> <li>• Prévoir l'arrêt immédiat et définitif du vemurafenib pour les patients présentant des réactions d'hypersensibilité sévères.</li> </ul>
Nausées Vomissements	Vomissements, nausées, RUQ ou LUQ douleur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut indiquer une hépatotoxicité ; vérifier les TFT/lipase/amylase ; fournir des soins de soutien standard.</li> <li>• Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérabilité de Grade 2 (diminution de la prise orale ou 3-5 épisodes de vomissements en 24 heures) ou de grade 3/4 (apport oral insuffisant ou ≥6 épisodes de vomissements en 24 heures ou conséquences mettant en danger la vie du patient).</li> </ul>

Continuez à la page suivant

Continué

## La détection et la gestion des EI et des anomalies de laboratoire ne sont pas inclus dans les parcours de soins pour le cobimetinib/vemurafenib

Effet indésirable	Symptômes fréquents	Gestion commune / orientation anticipée*
Radiation sensibilisation/ rappel	Réaction inflammatoire de la peau réaction cutanée inflammatoire dans les zones traitées par des rayons	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser le vemurafenib avec précaution chez les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure ou en cours, ou chez ceux qui seront candidats pour ce traitement; conseillez aux patients de le signaler si ils ont reçu une radiothérapie ou prévoient de recevoir un traitement.</li> </ul>
Toxicité rénal	Diminution des urines, du sang dans les urines, gonflement des chevilles, diminution de l'appétit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesurer la créatinine sérique avant le début du traitement et périodiquement pendant le traitement; surveiller la fonction rénale</li> <li>Anticiper l'arrêt du traitement en cas d'intolérance de grade 2 (DFGe ou CICr 59 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou de grade 3/4 (DFGe ou CICr ≤29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> </ul>
<p>*Lorsque des arrêts de traitement sont nécessaires, reprendre le traitement à une dose plus faible après une amélioration du grade 0 à 1. Cesser les thérapies ciblées de façon permanente en cas d'événements intolérables persistants de grade 2, d'événements persistants de grade 3 et d'événements persistants ou récurrents de grade 4, sauf indication contraire.</p>		