

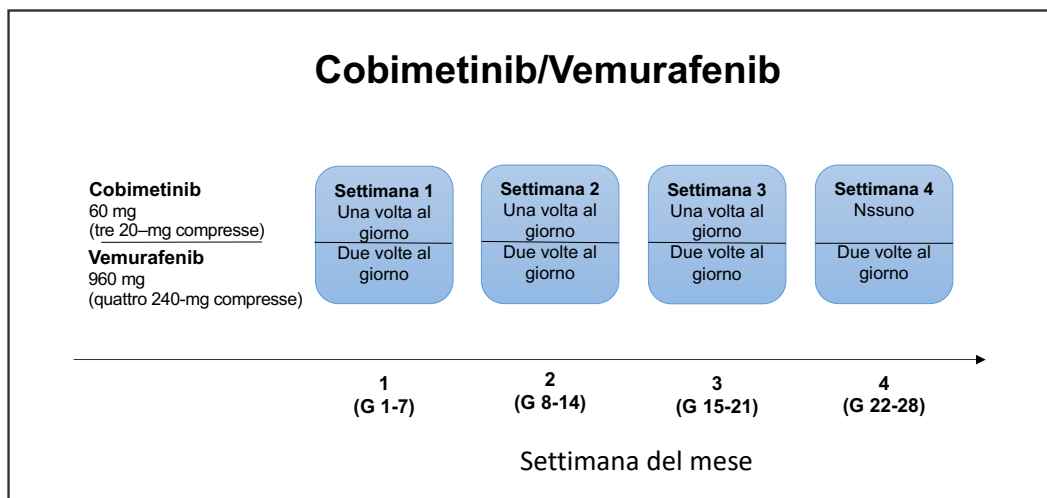
Terapia di combinazione cobimetinib/ vemurafenib per il melanoma: uno strumento per l'assistenza infermieristica da "The melanoma nursing initiative (MNI)"

La terapia di associazione cobimetinib (Cotellic®)/vemurafenib (Zelboraf®) è indicata per il trattamento di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazioni BRAF V600E o V600K. Cobimetinib è un inibitore di MEK1 e MEK2 e vemurafenib è un inibitore di alcune forme mutate di BRAF chinasi, incluso BRAF V600E. Circa la metà dei pazienti con melanoma ha una forma mutata della proteina BRAF nelle cellule tumorali. La terapia combinata con inibitori di MEK/BRAF si associa ad una risposta tumorale superiore e ad una migliore sopravvivenza del paziente rispetto alla terapia con inibitori di BRAF in monoterapia. L'uso della combinazione riduce anche gli alti tassi di neoplasie cutanee secondarie associate alla terapia con BRAF inibitori in monoterapia.

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

- Per il melanoma avanzato, sia cobimetinib che vemurafenib sono farmaci somministrati per via orale. Cobimetinib viene somministrato alla dose di 60 mg (tre compresse da 20 mg) una volta al giorno per 3 settimane, seguita da una pausa di 1 settimana, e vemurafenib alla dose di 960 mg (quattro compresse da 240 mg) due volte al giorno, per una dose giornaliera totale di 1920 mg, ciascuno secondo i regimi indicati di seguito. La dose di cobimetinib può essere assunta contemporaneamente a una delle dosi di vemurafenib. Il trattamento continua fino a quando non si verifica una progressione della malattia o una tossicità inaccettabile.



- Se il paziente dimentica una dose di cobimetinib o vemurafenib, adottare i seguenti accorgimenti:
 - » Cobimetinib: Prenda direttamente la dose successiva programmata secondo l'orario previsto
 - » Vemurafenib: anche per questo farmaco, una dose dimenticata può essere assunta fino a 4 ore prima della dose successiva
 - » NON deve essere assunta una dose doppia di cobimetinib o vemurafenib per compensare una dose dimenticata
- Cobimetinib e vemurafenib possono essere somministrati con o senza cibo. Le compresse di vemurafenib non devono essere frantumate o masticate
- In generale, gli inibitori forti o moderati del CYP3A4 devono essere evitati durante l'assunzione di cobimetinib. Se l'uso concomitante, a breve termine, di un inibitore moderato del CYP3A4, è inevitabile, ridurre la dose di cobimetinib da 60 a 20 mg. Dopo l'interruzione dell'inibitore del CYP3A4, riprendere la dose precedente di cobimetinib 60 mg
- In generale, durante l'assunzione di vemurafenib devono essere evitati potenti induttori del CYP3A4. Se l'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4 è inevitabile, aumentare la dose di vemurafenib di 240 mg (una compressa). Dopo l'interruzione dell'induttore del CYP3A4 per 2 settimane, riprendere la dose di vemurafenib assunta prima di iniziare il potente induttore del CYP3A4

EFFETTI COLLATERALI E LORO GESTIONE

- Possibili eventi avversi (EA) correlati al trattamento devono essere discussi con i pazienti prima di iniziare la terapia con cobimetinib/vemurafenib. 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 associati alla terapia con cobimetinib/vemurafenib possono essere generalmente classificati in quelli più comuni (ma in genere di gravità da lieve a moderata) e eventi avversi meno comuni ma gravi. La tabella 1 mostra gli eventi avversi comuni e meno comuni ma gravi associati a cobimetinib/vemurafenib, nonché altri eventi avversi (appendici 1 e 2)

Tabella 1. Eventi avversi associati a cobimetinib/Vemurafenib

Categoria irAE (eventi avversi immuno correlati)	Esempi	Guida al trattamento (numero dell'appendice)
Più comuni	Febbre/ipertermia	1
	Brividi	2
	Edema	2
	Mal di testa	2
	Tossicità gastrointestinale	2
	- Diarrea	
	- Nausea e vomito	
	- Costipazione/dolore addominale	
Tossicità cutanea (rash/fotosensibilità)	1 & 2	
Dolori articolari/muscolari (artralgie/mialgie)	2	
Stanchezza/affaticamento	2	
Meno comuni ma gravi	Nuovi tumori primari	1
	- Cutanei (p. es., carcinoma basocellulare o squamocellulare, cheratocantoma, nuovo melanoma)	
	- Non cutanei	1
	- Tossicità oculare	1
	Tossicità cardiovascolare	1
	- Cardiomiopatia (LVEF)	1
	- Emorragia	2
	- Tromboembolia venosa (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)	2
	- Anemia emolitica	2
	Colite e perforazione gastrointestinale	2
Interstiziopatia polmonare/Polmonite	2	
Tossicità renale	2	

EFFETTI COLLATERALI E LORO GESTIONE

(CONTINUA)

- Gli eventi avversi gravi e talvolta anche moderati sono comunemente gestiti con l'interruzione o la sospensione della dose. In alcuni casi, è necessario rivolgersi a uno specialista in cardiologia, dermatologia o oftalmologia

Tabella 2: Riduzionei della dose raccomandata per cobimetinib/vemurafenib

Cobimetinib	Riduzione della dose da 60 mg per via orale una volta al giorno a:
Prima riduzione della dose Seconda riduzione della dose Modifica successiva	40 mg per via orale una volta al giorno 20 mg per via orale una volta al giorno Interrompere definitivamente se incapaci di tollerare la dose di 20 mg una volta al giorno
Vemurafenib	Riduzione della dose da 960 mg per via orale due volte al giorno a:
Prima riduzione della dose Seconda riduzione della dose Modifica successiva	720 mg per via orale due volte al giorno 480 mg per via orale due volte al giorno Interrompere definitivamente se incapaci di tollerare 480 mg due volte al giorno

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. Diversi eventi avversi sono stati osservati sia con l'immunoterapia che con la terapia target e si possono manifestare tossicità cumulative
- Le potenziali interazioni farmacologiche sono una componente importante della terapia con cobimetinib/vemurafenib per il melanoma
 - » Oltre alle interazioni con inibitori/induttori del CYP3A4, cobimetinib/vemurafenib può interagire negativamente con altri farmaci nel prolungare l'intervallo QT. È importante identificare questi farmaci in modo che non vengano utilizzati in concomitanza e/o che le dosi dei farmaci siano opportunamente modificate
 - » 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 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento
- I nuovi tumori della pelle spesso si presentano inizialmente come una verruca di nuova insorgenza, una ulcera cutanea o una protuberanza rossastra che sanguina o che non guarisce, e/ o che cambia di dimensioni o di colore bluastro. I pazienti devono essere informati di questa associazione e consigliati di segnalare immediatamente qualsiasi cambiamento della pelle al team sanitario
- Consigliare ai pazienti di fotografare eventuali lesioni cutanee per la documentazione

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, di solito almeno mensilmente, per eseguire un esame fisico, rivedere gli esami di laboratori e valutare i sintomi. Inoltre, il tuo team eseguirà indagini strumentali ripetute ogni 8-12 settimane per valutare la risposta alla terapia. Verrà richiesta, da un membro dell'equipe, la valutazione del livello di LDH, che è un test di laboratorio che funge da marker per il melanoma e può aiutare a valutare la risposta del paziente al trattamento.

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

D. Per quanto tempo i pazienti proseguiranno la terapia con inibitori BRAF/MEK?

R. Molto probabilmente, i pazienti continueranno la terapia finché la loro malattia risponde e ne tollerano gli effetti collaterali. Durante gli studi clinici, i pazienti che hanno dovuto interrompere la terapia erano quelli che avevano una progressione della malattia o avevano tossicità da farmaci da moderate a gravi che hanno influenzato la loro qualità di vita e hanno richiesto sospensioni persistenti del farmaco, riduzione della dose o interruzione.

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

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.

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

Rilevazione e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per cobimetinib/vemurafenib

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva*
Artralgie/mialgie	Dolore articolare gonfiore o rigidità, sensazione di stanchezza	<ul style="list-style-type: none"> • Interrogare i pazienti sui sintomi articolari; terapia di supporto standard (analgesia e farmaci antinfiammatori) • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (dolore moderato, limitazione delle ADL strumentali) o Grado 3 (dolore intenso e limitazioni delle ADL per la cura personale)
Brividi	Sensazione di tremore/ freddo in assenza di febbre	<ul style="list-style-type: none"> • Interrogare su sintomi, compresi i sintomi correlati a gravi reazioni febbrili • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (tremori moderati) o Grado 3 (brividi severi o prolungati che non rispondono ai narcotici)
Constipation/ abdominal pain	Evacuazioni poco frequenti/difficoltà a defecare, dolore addominale	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentare i liquidi; fibre; lassativi. Considerare di eseguire test appropriati per valutare un'ostruzione intestinale • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (sintomi persistenti di costipazione o dolore moderato che limita le ADL strumentali) o Grado 3/4 (stipsi grave per la quale è indicata una evacuazione manuale, dolore addominale grave o conseguenze pericolose per la vita)
Edema	Gonfiore degli arti, ecc.	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (gonfiore moderato, limitazione delle ADL strumentali) o Grado 3 (gonfiore severo, grave deviazione del profilo anatomico)
Tossicità embrio-fetale	—	<ul style="list-style-type: none"> • Cobimetinib e vemurafenib possono causare danni al feto. Donne e uomini in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento con cobimetinib/vemurafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose di cobimetinib o vemurafenib (a seconda di quale sia assunta più tardi)
Stanchezza	Stanchezza costante non alleviata dal riposo	<ul style="list-style-type: none"> • Il paziente lamenta astenia?; valutare i possibili fattori contribuenti, tra cui l'infezione, la progressione della malattia e le anomalie ematologiche e biochimiche; terapia di supporto standard • Sospendere anticipatamente il trattamento per l'affaticamento non alleviato dal riposo e limitante le ADL (Grado 2/3)
Mal di testa	Dolore e/o alterazione della vista	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (dolore moderato) o Grado 3 (dolore intenso, limitazione delle ADL di cura personale)

Rilevazione e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per cobimetinib/vemurafenib

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva*
Emorragia	Feci rosse o nere/ catramose, sangue nelle urine, mal di testa, tosse o vomito di sangue, dolore addominale, sanguinamento vaginale insolito, stanchezza, vertigini o debolezza	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia di supporto standard; necessario intervento medico • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (emorragia moderata) o Grado 3/4 (grave sanguinamento che richiede trasfusione o un intervento radiologico, endoscopico o chirurgico o possono determinare conseguenze potenzialmente letali)
Epatotossicità	Dolore o gonfiore addominale; colorazione gialla della pelle o degli occhi; urina scura; comparsa di ematomi, perdita di appetito; sensazione di stanchezza o debolezza	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorare le LFT al basale e mensilmente durante il trattamento o come clinicamente indicato • Sospendere anticipatamente il trattamento con cobimetinib alla prima insorgenza di Grado 4 (>20 volte il limite superiore della norma [ULN] per le transaminasi e la fosfatasi alcalina; >10 volte l'ULN per la bilirubina) e interrompere in maniera definitiva se non migliora entro 4 settimane • Sospendere il trattamento con vemurafenib per Sospendere anticipatamente 2 intollerabile (transaminasi >3x ULN, fosfatasi alcalina >2,5x ULN o bilirubina >1,5x ULN) o Grado 3/4 (transaminasi o fosfatasi alcalina >5x ULN, bilirubina >3x ULN) e interrompere in maniera permanente in caso di mancato recupero al Grado 0-1 o evento ricorrente di Grado 4
Reazioni di ipersensibilità	Gonfiore, sensazione di svenimento, rash cutaneo, eritema, anafilassi	<ul style="list-style-type: none"> • Possibile ricovero in ospedale • Interrompere immediatamente e in maniera permanente il vemurafenib per i pazienti con gravi reazioni di ipersensibilità
Nausea/vomito	Vomito, nausea, dolore al quadrante superiore destro o superiore sinistro dell'addome	<ul style="list-style-type: none"> • Può indicare epatotossicità; controllare LFT/lipasi/amilasi; fornire cure di supporto standard • Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (assunzione orale ridotta o 3-5 episodi di vomito in 24 ore) o Grado 3/4 (assunzione orale inadeguata o ≥6 episodi di vomito in 24 ore o conseguenze pericolose per la vita)
Sensibilizzazione alle radiazioni / recall (???)	Reazione cutanea infiammatoria in aree trattate con radiazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Usare vemurafenib con cautela nei pazienti sottoposti a radioterapia precedente o in corso o in quelli che saranno candidati a questo trattamento; consigliare ai pazienti di riferire se hanno ricevuto radioterapia o stanno pianificando una terapia
Tossicità renale	Diminuzione della produzione di urine, sangue nelle urine, gonfiore delle caviglie, diminuzione dell'appetito	<ul style="list-style-type: none"> • Misurare la creatinina sierica prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante il trattamento; monitorare la funzionalità renale • Sospendere anticipatamente il trattamento con Grado 2 intollerabile (eGFR o CrCl da 59 a 30 mL/min/1,73 m²) o Grado 3/4 (eGFR o CrCl ≤29 mL/min/1,73 m²)*

*Quando è necessario sospendere il trattamento , riprendere la terapia a un livello di dose inferiore dopo il miglioramento al Grado da 0 a 1. Interrompere definitivamente la terapia target in caso di eventi persistenti di Grado 2 intollerabili, eventi persistenti di Grado 3 ed eventi persistenti o ricorrenti di Grado 4 se non diversamente specificato.