

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

Dabrafenib (Tafinlar®)/trametinib (Mekinist®) è una terapia di combinazione di BRAF/MEK. Dabrafenib è un inibitore di alcune forme mutate di BRAF chinasi e trametinib è un inibitore di MEK1 e MEK2. 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.

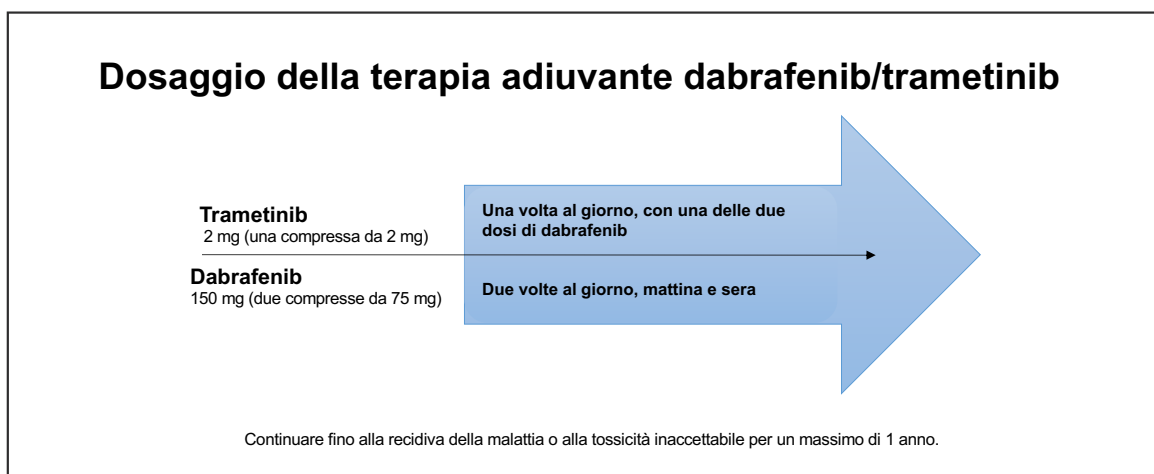
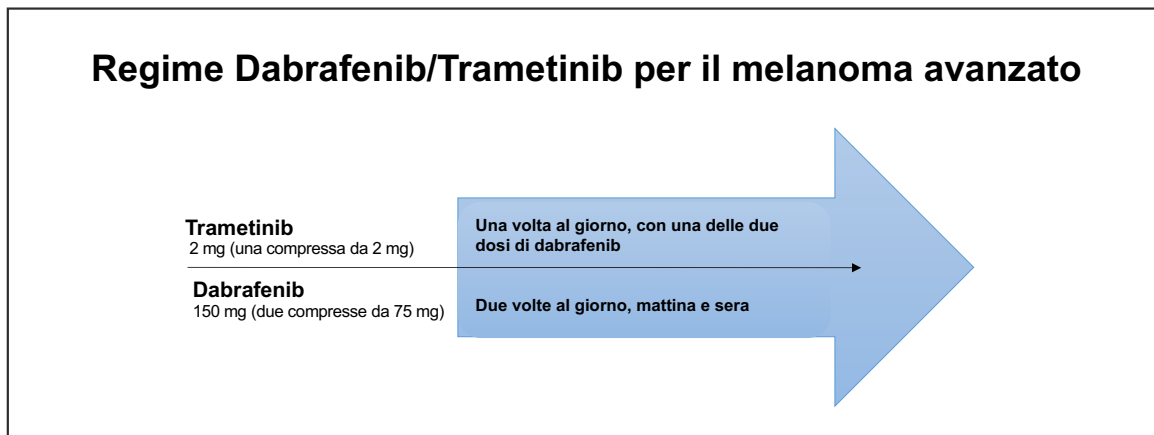
L'uso della combinazione riduce anche gli alti tassi di neoplasie cutanee secondarie associate alla terapia con BRAF inibitori in monoterapia.

La terapia di associazione dabrafenib/trametinib ha ricevuto l'approvazione iniziale della FDA per il trattamento di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazioni BRAF V600E o V600K. Più recentemente, è stato riscontrato che 1 anno di terapia adiuvante della terapia combinata con inibitori BRAF/MEK migliora significativamente la sopravvivenza libera da recidive e ha un beneficio clinicamente significativo sulla sopravvivenza globale rispetto al placebo. Nell'aprile 2018, dabrafenib/trametinib ha ricevuto un'ulteriore approvazione della FDA per il trattamento adiuvante di pazienti con melanoma in stadio III completamente asportato, con mutazioni BRAF V600E o V600K.

Questo documento fa parte di un kit globale di strumenti infermieristici inteso ad assistere gli infermieri nell'ottimizzazione della gestione del melanoma nei pazienti che ricevono le più recenti terapie anti-melanoma.

# DOSAGGIO/SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

- Sia dabrafenib che trametinib sono farmaci somministrati per via orale
- Per il melanoma non resecabile o metastatico (e alla dose intera), dabrafenib 150 mg viene assunto due volte al giorno (una al mattino e una alla sera, con una distanza di 12 ore tra le due dosi) per una dose giornaliera totale di 300 mg. Trametinib 2 mg viene assunto una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente con la dose mattutina o serale di dabrafenib (vedere il diagramma a sinistra). Il trattamento con dabrafenib/trametinib deve continuare fino alla progressione della malattia o al verificarsi di una tossicità inaccettabile
- Anche per il trattamento adiuvante, dabrafenib viene anche somministrato a 150 mg due volte al giorno per una dose massima giornaliera totale di 300 mg. Trametinib 2 mg viene assunto una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno. Questo schema viene continuato fino alla recidiva della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile, per un massimo di 1 anno (vedere diagramma a destra)



# DOSAGGIO/SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

(CONTINUED)

- Dabrafenib/trametinib e dabrafenib devono essere somministrati a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o almeno 2 ore dopo aver mangiato. Le capsule di dabrafenib non devono essere aperte, frantumate o rotte
- Dabrafenib deve essere conservato a temperatura ambiente
- Trametinib deve essere conservato in frigorifero
  - » Istruire i pazienti a conservare trametinib in frigorifero nel flacone originale con il coperchio ben chiuso per proteggere il farmaco da calore, luce, o umidità
  - » I pazienti che viaggiano devono conservare il trametinib in un contenitore refrigerato per il pranzo
  - » Dati sull'escursione termica mostrano che il trametinib (in un flacone aperto) non viene danneggiato dalla conservazione fuori dal frigorifero per un massimo di 30 giorni se viene mantenuto a una temperatura inferiore a 30°C. Gli infermieri possono consigliare ai pazienti che hanno inavvertitamente lasciato trametinib fuori dal frigorifero di mantenere semplicemente il farmaco al fresco e di rimmetterlo in frigorifero il prima possibile
- La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 o del CYP2C8 deve essere evitata con dabrafenib. Inoltre, dabrafenib è un induttore di CYP3A4, CYP2C8 e molti altri enzimi CYP; l'uso concomitante di farmaci che sono substrati sensibili di questi enzimi CYP può comportare una perdita di efficacia di questi farmaci (ad esempio, contraccettivi ormonali e inibitori della pompa protonica)

# EFFETTI COLLATERALI E LORO GESTIONE

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

**Tabella 1. Eventi avversi associati a Dabrafenib/Trametinib**

Categoria	Esempi	Guida al trattamento (numero dell'appendice)
Più comuni	Febbre/ipertermia . . . . .	1
	Tossicità cutanee (rash) . . . . .	1
	Iperensione	
	Brividi . . . . .	2
	Tosse . . . . .	2
	Mal di testa . . . . .	2
	Edema periferico . . . . .	2
	Artralgia/mialgia . . . . .	2
	Anoressia . . . . .	2
	Tossicità Gastrointestinale . . . . .	2
	- Costipazione/dolore addominale - Nausea/vomito	
Meno comuni ma gravi	Nuovi tumori primari . . . . .	1
	- Cutanei (p. es., carcinoma basocellulare o squamocellulare, cheratoacantoma, nuovo melanoma)	
	- Non cutanei	
	Tossicità oculare . . . . .	1
	Tossicità cardiovascolare	
	- 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: Riduzione della dose raccomandata per trametinib e dabrafenib**

<b>Dabrafenib</b>	<b>Riduzione della dose da 150 mg per via orale due volte al giorno a:</b>
Prima riduzione della dose Seconda riduzione della dose Terza riduzione della dose Successivo	100 mg per via orale due volte al giorno 75 mg per via orale due volte al giorno 50 mg per via orale due volte al giorno Interrompere definitivamente se incapaci di tollerare la dose di 50 mg per via orale due volte al giorno
<b>Trametinib</b>	<b>Riduzione della dose da 2 mg, per via orale, una volta al giorno a:</b>
Prima riduzione della dose Seconda riduzione della dose Modifica successiva.	1,5 mg per via orale una volta al giorno 1 mg per via orale una volta al giorno Interrompere definitivamente se incapaci di tollerare la dose di 1 mg per via orale una volta 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. 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 dabrafenib/trametinib per il melanoma
  - » Dabrafenib è metabolizzato dal CYP 3A4 e 2C8 e induce anche il CYP3A4 2C8 e diversi altri sistemi enzimatici. Pertanto, l'efficacia di dabrafenib può essere ridotta da altri agenti, somministrati in concomitanza, che condividono le stesse vie metaboliche. Dabrafenib può anche abbassare le concentrazioni e l'efficacia dei farmaci concomitanti
  - » I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a procurarsi tutti i loro farmaci da un'unica farmacia per garantire la familiarità con l'elenco completo dei farmaci ed evitare problemi di politerpia
- 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 tende a guarire 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. Quanto dura la febbre?**

**R.** Durante gli studi, la ipertermia con la terapia con inibitori BRAF/MEK si è verificata in circa due terzi dei pazienti. La febbre di solito inizia dopo circa 30 giorni di trattamento, dura 2-3 giorni e in genere migliora dopo 6 mesi. Il tuo paziente deve contattare il team di oncologia se inizia ad avere la febbre. Per le febbri di basso grado di 37.2° C-38.3° C, possono assumere antipiretici come indicato dal medico. Assicurati anche che il tuo paziente stia bevendo molta acqua. Per una febbre superiore a 38.3° C, il medico del team oncologico molto probabilmente sospenderà l'inibitore BRAF e se la temperatura del paziente è superiore a 40° C, sospenderà entrambe i farmaci e valuterà clinicamente il paziente. Il paziente potrebbe aver bisogno di cure di supporto come l'idratazione endovena (EV) e di iniziare terapia con prednisone a basse dosi come raccomandato dalle informazioni sulla prescrizione. Alcuni pazienti potrebbero aver bisogno di una sospensione della dose e di una riduzione della dose fino alla risoluzione della febbre. Mantenersi ben idratati è molto importante, soprattutto con temperature più elevate, per evitare la disidratazione.

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

**R.** Nel contesto della malattia non resecabile o metastatica, è probabile che i pazienti continueranno la terapia se la loro malattia sta rispondendo alla terapia e stanno tollerando i farmaci. Durante gli studi clinici, i pazienti che hanno dovuto interrompere la terapia sono stati quelli che avevano una progressione della malattia o avevano tossicità da farmaci da moderata a grave che hanno influenzato la loro qualità di vita e hanno richiesto sospensioni persistenti del farmaco, riduzione della dose o interruzione.

Nel contesto adiuvante, i pazienti continueranno la terapia per la durata di 1 anno, se la loro malattia non si ripresenta prima e se stanno tollerando i farmaci. Durante gli studi clinici, i pazienti che hanno dovuto interrompere la terapia sono stati quelli che hanno avuto una recidiva della malattia o che hanno avuto 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/>

## **Novartis**

<https://www.novartis.com/diseases/advanced-melanoma>



## 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

How to Take Tafinlar + Mekinist. Available at: <https://www.tafmek.com/dosing/oral-dosing>

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib for stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1813-1823.

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

Mekinist® [package insert]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

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.

Tafinlar® [package insert]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

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 trametinib/dabrafenib

Evento avverso	Sintomi comuni	CGestione /Indicazione preventiva*
Anoressia	Diminuzione dell'appetito (si verifica maggiormente nei pazienti anziani)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare il peso; interrogare il paziente sull'appetito/abitudini alimentari; consigliare modifiche dietetiche se necessario</li> <li>• Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (assunzione orale alterata) o Grado 3/4 (significativa perdita di peso o malnutrizione o conseguenze pericolose per la vita)</li> </ul>
Artralgie/mialgie	Dolore articolare gonfiore o rigidità, sensazione di stanchezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogare i pazienti sui sintomi articolari; terapia di supporto standard (analgesia e farmaci antinfiammatori)</li> <li>• 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)</li> </ul>
Brividi	Sensazione di tremore/freddo in assenza di febbre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogare i pazienti sui sintomi, compresi i sintomi correlati a gravi reazioni febbrili</li> <li>• Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (tremori moderati) o Grado 3 (brividi severi o prolungati che non rispondono ai narcotici)</li> </ul>
Costipazione/dolore addominale	Evacuazioni poco frequente/difficoltà a defecare, dolore addominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentare i liquidi; fibre; lassativi. Considerare di eseguire test appropriati per valutare un'ostruzione intestinale</li> <li>• 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)"</li> </ul>
Tosse	Tosse secca, respiro corto, DOE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consigliare ai pazienti di segnalare qualsiasi sintomo; escludere cause infettive e polmonite (malattia polmonare interstiziale); monitorare la saturazione di ossigeno (pulsossimetria) e considerare la radiografia del torace; terapia di supporto standard</li> <li>• Sospendere il trattamento per Grado 2 intollerabile (sintomi moderati, limitazione delle ADL strumentali) o Grado 3 (sintomi gravi)</li> </ul>
Trombosi venosa profonda	Gonfiore, dolore alle gambe, respiro corto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consigliare ai pazienti di rivolgersi al medico se hanno un gonfiore improvviso del braccio/gamba</li> <li>• Sospendere il trattamento con trametinib per il Grado 2 (TVP non complicata) e interrompere definitivamente se non migliora dopo 3 settimane; nessuna modifica della dose di dabrafenib per il tromboembolismo venoso non complicato</li> </ul>

## Rilevazione e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per trametinib/dabrafenib (Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	CGestione /Indicazione preventiva*
Edema	Gonfiore degli arti, ecc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si verifica principalmente nei pazienti anziani. Consigliare ai pazienti di segnalare la comparsa di gonfiore; terapia di supporto standard; può essere indicata una valutazione cardiaca</li> <li>• Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (gonfiore moderato, limitazione delle ADL strumentali) o Grado 3 (gonfiore severo, grave deviazione del profilo anatomico)”</li> </ul>
Tossicità embrio-fetale	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trametinib/dabrafenib possono causare danni al feto. Donne e uomini in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo non ormonale durante il trattamento con trametinib/dabrafenib e per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con trametinib/dabrafenib</li> </ul>
Stanchezza	Stanchezza costante non alleviata dal riposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Sospendere anticipatamente il trattamento per l'affaticamento non alleviato dal riposo e limitante le ADL (Grado 2/3)”</li> </ul>
Mal di testa	Dolore e/o alterazione della vista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può essere multifattoriale. Per sintomi gravi o persistenti, 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 anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (dolore moderato) o Grado 3 (dolore intenso, limitazione delle ADL di cura personale)</li> </ul>
Anemia emolitica (nei pazienti con deficit di G6PD)	Cute gialla, debolezza o vertigini, respiro corto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare i pazienti con deficit di G6PD per segni di anemia emolitica. Consigliare ai pazienti di segnalare qualsiasi sintomo</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 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, oppure o che possono determinare conseguenze potenzialmente letali)”</li> </ul>

## Rilevazione e gestione degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio non inclusi nei percorsi di cura per trametinib/dabrafenib

(Continua)

Evento avverso	Sintomi comuni	Gestione /Indicazione preventiva*
Iperglicemia	Affaticamento, poliuria, polidipsia, mal di testa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorare la glicemia a digiuno/emoglobina A1C (in particolare nei pazienti con diabete/iperglicemia preesistente); consigliare ai pazienti di segnalare aumento della sete/aumento della minzione; somministrare farmaci antidiabetici</li> <li>Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (glicemia a digiuno &gt;160-250 mg/dL) o Grado 3/4 (glicemia a digiuno &gt;250 mg/dL)”</li> </ul>
Nausea/Vomito	Vomito, nausea, dolore a livello dei quadranti addominali superiori di destra o di sinistra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per la maggior parte casi, la terapia di supporto standard sarà sufficiente</li> <li>Può indicare epatotossicità; eseguire i test di funzionalità epatica/lipasi/amilasi</li> <li>Sospendere anticipatamente il trattamento per Grado 2 intollerabile (riduzione dell’assunzione per via orale 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 potenzialmente letali)”</li> </ul>
Embolia polmonare	Respiro corto/dolore toracico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consigliare ai pazienti di rivolgersi a un medico se hanno respiro corto, dolore toracico; eseguire un check up completo inclusi esami di imaging e angiogramma TC</li> <li>Sospendere anticipatamente il trattamento con trametinib e interrompere in maniera definitiva se non migliora dopo 3 settimane o nel caso di embolia polmonare potenzialmente letale</li> <li>Sospendere anticipatamente il trattamento con dabrafenib e interrompere in maniera definitiva se non si raggiunge il Grado 0-1</li> <li>Iniziare la terapia anticoagulante per almeno 6 mesi”</li> </ul>
Polmonite (interstiziopatia polmonare)	Tosse di nuova insorgenza, dispnea, ipossia, versamento pleurico o infiltrazione polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consigliare ai pazienti di segnalare qualsiasi sintomo di nuova insorgenza o peggioramento di sintomi polmonari o respiratori preesistenti (respiro corto/tosse)</li> <li>Sospendere anticipatamente e in maniera definitiva il trametinib; non modificare la dose di dabrafenib”</li> </ul>
Tossicità renale	Diminuzione della produzione di urine, sangue nelle urine, gonfiore delle caviglie, diminuzione dell’appetito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Misurare la creatinina sierica prima dell’inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento; monitorare la funzionalità renale</li> <li>Sospendere anticipatamente il trattamento con Grado 2 intollerabile (eGFR o CrCl da 59 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o Grado 3/4 (eGFR o CrCl ≤29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)*”</li> </ul>

\*Quando è necessaria la sospensione del 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