

Encorafenib/Binimetinib- Kombinationstherapie zur Behandlung des Melanoms:

Ein Pflege-Leitfaden der Melanoma Nursing Initiative (MNI)

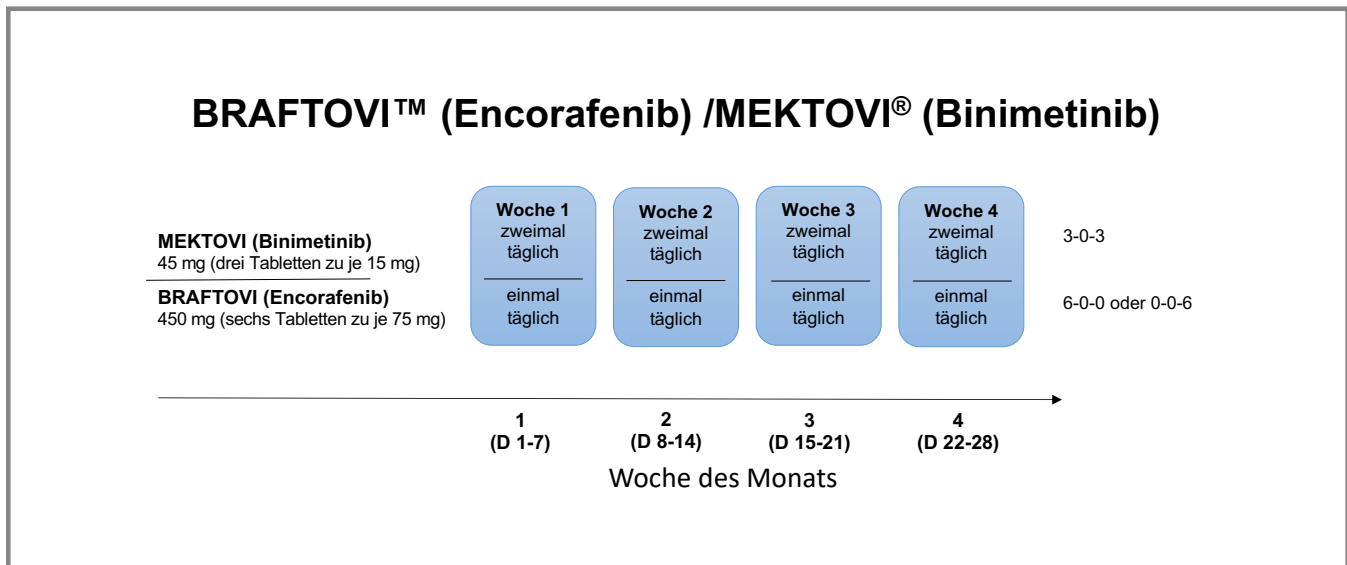
Die Kombinationstherapie bestehend aus Encorafenib (Braftovi™)/ Binimetinib (Mektovi®) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit Vorliegen einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation. Encorafenib ist ein Inhibitor für einige mutierte Formen der BRAF-Kinase einschließlich BRAF V600E und BRAF V600K. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einem Melanom ist eine mutierte Form des BRAF-Proteins im Tumor nachweisbar. Binimetinib ist ein kombinierter MEK1- und MEK2-Inhibitor.

Die Kombination eines MEK-Inhibitors mit einem BRAF-Inhibitor ist mit einem besseren Ansprechen des Tumors und verbessertem Überleben des Patienten im Vergleich zu einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib oder Encorafenib) assoziiert. Encorafenib/Binimetinib ist eine BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination der zweiten Generation, die entwickelt wurde, um die pharmakologischen Eigenschaften im Hinblick auf eine verbesserte Wirksamkeit (erhöhte On-Target-Aktivität) und Verträglichkeit (geringere Off-Target-Effekte) anzupassen.

Dieses Dokument ist Teil eines umfassenden Pflege-Leitfadens, welcher das Pflegepersonal bei der Betreuung von Melanomapatienten, die mit modernen Melanom-Therapien behandelt werden, unterstützen soll.

ARZNEIMITTELDOSIERUNG/ VERABREICHUNG

Sowohl Encorafenib als auch Binimetinib sind oral einzunehmende Medikamente für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Binimetinib wird in einer Dosis von 45 mg (drei 15 mg Tabletten) zweimal täglich eingenommen und Encorafenib als Tagesdosis von insgesamt 450 mg (sechs 75 mg Kapseln) einmal täglich wie in der unten dargestellten Abbildung verbildlicht. Die Einnahme von Encorafenib kann gleichzeitig mit der Einnahme von Binimetinib erfolgen. Dieses Einnahmeschema wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht-tolerierbarer Nebenwirkungen wiederholt.



- Wird die Einnahme einer Dosis von Encorafenib oder Binimetinib vergessen, sollte eine Anpassung wie folgt vorgenommen werden:
 - » Binimetinib: Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird, kann diese eingenommen werden, sobald der Patient sich daran erinnert. Die ausgelassene Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn der eigentliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt. Anschließend soll die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden, um das reguläre Einnahmeschema beizubehalten
 - » Encorafenib: Falls eine Encorafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nur dann nachgeholt werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt
 - » Eine Einnahme einer doppelten Dosis von Binimetinib oder Encorafenib nach einer vergessenen bzw. ausgelassenen Dosis sollte NICHT erfolgen
 - » Falls es während oder nach der Einnahme von Binimetinib oder Encorafenib zum Erbrechen kommt, sollte keine zusätzliche Dosis, sondern die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

- Encorafenib und Binimetinib können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Eine Kühlung der Medikamente ist nicht erforderlich (Lagerung bei Zimmertemperatur)
- Bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Stadium B) oder schwerer (Child-Pugh-Stadium C) Leberfunktionsstörung sollte Binimetinib nicht verordnet werden
- Die gleichzeitige Gabe stark oder moderat wirksamer CYP3A4-Inhibitoren sollte während der Einnahme von Encorafenib vermieden werden. Wenn der Einsatz dieser kurzfristig (7 Tage oder weniger) gleichzeitig unerlässlich ist, reduzieren Sie die Encorafenib-Dosis auf ein Drittel der regulären Dosis (z. B. von 450 mg auf 150 mg) bei Einnahme eines stark wirksamen Inhibitors. Reduzieren Sie die Encorafenib-Dosis auf die Hälfte (z. B. von 450 mg auf 225 mg), wenn ein moderat wirksamer Inhibitor eingenommen wird. Sobald die Einnahme des CYP3A4-Inhibitors beendet wird, kann die Einnahme von Encorafenib in der regulären Dosis wiederaufgenommen werden nach ca. 3-5 Halbwertszeiten, die für die Eliminierung des Inhibitors benötigt werden

Die starke Interaktionspotenzial von Encorafenib mit Medikamenten, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, erfordert besondere Abwägungen. Die Abstimmung aller verordneter Medikamente untereinander ist ein wichtiger und fortlaufender Prozess. In der onkologischen Versorgung tätige Ärzte sollten bei der Bewertung eng mit dem zuständigen Apotheker und dem Hausarzt zusammenarbeiten, um für weitere Krankheiten verordnete Medikamente zu berücksichtigen - ausgewählt werden sollten solche Medikamente mit dem geringsten Interaktionspotenzial untereinander und die Indikation für die Verordnung gründlich dokumentiert werden

NEBENWIRKUNGEN UND IHR MANAGEMENT

- Mögliche behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse sollten mit den Patienten vor Behandlungsbeginn mit Encorafenib / Binimetinib besprochen werden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass es wichtig ist, gesundheitliche Veränderungen, die auf eine behandlungsbedingte Nebenwirkung hindeuten könnten, unverzüglich bei ihrem behandelnden Arzt zu melden
- Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Encorafenib / Binimetinib waren Müdigkeit (angegeben von 43% der Patienten in klinischen Studien), Übelkeit (41%), Durchfall (36%), Erbrechen (30%), Bauchschmerzen (28%), und Arthralgien (26%)
- Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Encorafenib / Binimetinib-Therapie auftreten, können allgemein in zwei Kategorien aufgeteilt werden: häufige Nebenwirkungen, die typischerweise mild bis moderat vom Schweregrad sind, und weniger häufige Nebenwirkungen, die jedoch schwerwiegend sind. Tabelle 1 zeigt die häufigen und die weniger häufigen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Encorafenib / Binimetinib assoziiert sind (Anlage 1 und 2)

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Encorafenib/Binimetinib

Nebenwirkungs-kategorie	Unerwünschte Wirkung	Behandlungsleitfaden (Anlagenummer)
Am häufigsten (Vorkommen in $\geq 15\%$ der Patienten)	Fatigue/Müdigkeit	2
	Magen-Darm-Beschwerden	
	• Durchfall	2
	• Übelkeit	2
	• Erbrechen	2
	• Bauchschmerzen	2
	• Verstopfung	2
	Gelenk-/Muskelschmerzen	
	• Arthralgien	2
	• Myopathie	2
	Hauttoxizität	1
	• Hyperkeratose	1
	• Hautausschlag	1
	• Trockene Haut	1
	Kopfschmerzen	2
	Okuläre Toxizität	1
	• Sehstörung	1
	• Seröse Retinopathie/RPED	1
	Pyrexie	2
	Blutungen/Hämorrhagie	2
Schwindel	2	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tabelle 1. Leitlinien zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Encorafenib/Binimetinib (Fortsetzung)

Nebenwirkungs-kategorie	Unerwünschte Wirkung	Behandlungsleitfaden (Anlagennummer)
selten ($\leq 10\%$), aber schwerwiegend oder einzigartig für BRAF/MEK-Inhibitoren	Neue primäre Krebserkrankung (kutan und nicht-kutan)	1
	Herz-Kreislauf-Beschwerden	1
	• Kardiomyopathie (\downarrow LVEF)	1
	• Venöse Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)	2
	• Verlängerung der QTc-Zeit	1
	Arzneimittel-Überempfindlichkeit	2
	Gesichtslähmung	2
	Hepatotoxizität	2
	Interstitielle Lungenkrankheit/Pneumonitis	2
	Pankreatitis	2
	Pannikulitis	2
	Rhabdomyolyse	2
	Uveitis	1

Schwere und gelegentlich auch moderate Nebenwirkungen werden häufig durch Unterbrechung der Behandlung, aber auch durch einen dauerhaften Abbruch der Therapie behandelt (Tabelle 2). In ausgewählten Fällen ist die Überweisung an einen Kardiologen, Dermatologen oder Ophthalmologen indiziert.

Tabelle 2. Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib/Binimetinib*

Encorafenib	Dosisreduktion von 450 mg oral einmal täglich auf
Erste Dosisreduktion	300 mg oral einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	225 mg oral einmal täglich
Nachfolgende Anpassung	Behandlung dauerhaft abbrechen
Binimetinib	Dosisreduktion von 45 mg oral zweimal täglich auf
Erste Dosisreduktion	30 mg oral zweimal täglich
Nachfolgende Anpassung.....	Behandlung dauerhaft abbrechen

*Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden, bis die Behandlung mit Binimetinib wiederaufgenommen wird. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Encorafenib in der Kombinationstherapie mit Binimetinib ist nicht erforderlich bei neuen primären Neoplasien der Haut, okulären Nebenwirkungen außer Uveitis, Iritis und Iridocyclitis; interstitieller Lungenkrankung/Pneumonitis; Herzfunktionsstörung; Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK); Rhabdomyolyse; und bei venöser Thromboembolie.

KLINISCHE TRICKS

- Vor Beginn einer zielgerichteten Therapie sollten Patienten, die zuvor eine Immuntherapie erhalten haben, sorgfältig auf mögliche überlappende Toxizitäten überwacht werden. Mehrere Nebenwirkungen werden sowohl bei der zielgerichteten Therapie wie auch bei der Immuntherapie beobachtet und können zu kumulativen Toxizitäten führen
- Mögliche Wechselwirkungen mit anderen eingenommenen Medikamenten sind ein wichtiger Bestandteil der Encorafenib/Binimetinib-Therapie zur Behandlung von Melanomen
 - » Neben den Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren kann Encorafenib mit anderen Arzneimitteln nachteilig interagieren und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Es ist wichtig, diese Medikamente zu kennen, damit sie nicht gleichzeitig eingenommen werden und/oder die Medikamentendosierungen entsprechend angepasst werden
 - » Patienten im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Encorafenib/Binimetinib sicher verhüten. Patientinnen sollten eine sichere, nicht-hormonelle Verhütungsmethode verwenden, da Encorafenib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann
 - » Die Patienten sollten bestärkt werden, all ihre Medikamente von einer einzigen Apotheke zu beziehen, um zu gewährleisten, dass diese mit dem gesamten Medikamentenplan vertraut ist und um Probleme einer Polypharmazie zu vermeiden
- Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung, monatlich während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung zur Untersuchung beim Dermatologen vorstellen
- Wegen der Möglichkeit einer Kardiomyopathie als unerwünschte Arzneiwirkung sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Beginn der Behandlung, einen Monat nach Beginn der Behandlung und dann alle 3 Monate während der Behandlung überwacht werden. Die Anwendung von Binimetinib wurde bei Patienten mit einer LVEF unter 50% oder unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs in klinischen Studien nicht geprüft. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sollten unter der Einnahme von Binimetinib diesbezüglich engmaschig überwacht werden
- Neue Hautkrebserkrankungen treten oft zunächst als neue Warzen, Hautgeschwüre oder rötliche Hautunebenheiten auf, die bluten oder nicht abheilen, und/oder in Form von Leberflecken, die ihre Größe oder Farbe verändert haben. Die Patienten sollten hierüber aufgeklärt werden und darauf hingewiesen werden, dass sie alle Hautveränderungen sofort dem Behandlungsteam melden sollten
- Raten Sie den Patienten, Fotos von Hautläsionen zur Dokumentation zu machen
- Lassen Sie Vorsicht walten, wenn von einer anderen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination eine Umstellung auf Encorafenib/Binimetinib aufgrund nicht-tolerierbarer Pyrexien erfolgt, da Pyrexien erneut auftreten können
- Einige Patienten entwickeln akut auftretende Sehveränderungen innerhalb von 12 bis 36 Stunden nach Beginn der Kombinationstherapie mit Encorafenib/Binimetinib. Dies ist in der Regel eine vorübergehende unerwünschte Wirkung von Binimetinib. Wenn die Sehveränderungen jedoch nicht innerhalb eines Tages abklingen, sind weitere Untersuchungen indiziert. Es ist wichtig, die Patienten über diese mögliche frühe Nebenwirkung und die Bedeutung einer sorgfältigen Überwachung aufzuklären

FRAGEN & ANTWORTEN

F.

Die Patienten fragen mich oft, woran sie erkennen können, ob das Medikament wirkt. Was kann ich ihnen sagen?

A.

Sie können die Patienten darauf hinweisen, dass das Behandlungsteam sie regelmäßig untersucht, in der Regel mindestens einmal im Monat, und eine körperliche Untersuchung durchführt und die Laborwerte und Symptome überwacht. Darüber hinaus erfolgt während der Therapie alle 12 Wochen eine Bildgebung, welche ermöglicht, das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen. Weiterführend erfolgen Laboruntersuchungen und die Bestimmung so genannter Tumormarker wie S100B und LDH, mit deren Hilfe das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung besser eingeschätzt werden kann.

Bitten Sie Ihre Patienten, ein Tagebuch über ihre Symptome und mögliche unerwünschte Ereignisse zu führen, die im Zusammenhang mit dieser Therapie auftreten können. Sagen Sie den Patienten, dass sie vielleicht auch bemerken, dass bestimmte Symptome wie z. B. Schmerzen nachlassen, was bedeuten könnte, dass ihr(e) Tumor(e) zu schrumpfen beginnen.

F.

Wenn Binimetinib aus irgendeinem Grund pausiert werden muss, wie sollte dann die Dosierung von Encorafenib angepasst werden?

A.

Wenn Binimetinib pausiert wird, sollte die Encorafenib-Dosis auf 300 mg täglich oder weniger reduziert werden, bis Binimetinib wieder eingenommen wird. Der Grund dafür ist, dass Encorafenib, wenn es alleine verabreicht wird, mit einem Risiko für bestimmte unerwünschte Ereignisse (wie dermatologische Nebenwirkungen) verbunden ist, anders als in der Kombinationstherapie mit Binimetinib gemeinsam.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

F.

Wie lange werden die Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt?

A.

Ein Großteil der Patienten erhält eine zeitlich unbegrenzte Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren, solange eine gute Krankheitskontrolle gegeben ist und eine gute Verträglichkeit besteht. Während der Durchführung der klinischen Zulassungsstudien zählten zu den Patienten, die die Therapie abbrechen mussten, solche, die ein Fortschreiten der Krankheit zeigten oder moderate bis schwere Arzneimitteltoxizitäten aufwiesen, die ihre Lebensqualität beeinträchtigten und anhaltende Medikationspausen, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie erforderlich machten.

F.

Auf welche bösartigen Hauterkrankungen sollten wir achten?

A.

Die Einnahme von BRAF-Inhibitoren wurde mit dem Auftreten neuer primärer Malignome in Verbindung gebracht. Neue primäre kutane Malignome umfassen Plattenepithelkarzinome (Keratoakanthome als Subform einbegriffen), Basalzellkarzinome und neue primäre Melanome. In der COLUMBUS-Studie traten kutane Plattenepithelkarzinome/Keratoakanthome bei 2,6 % der Patienten auf, während Basalzellkarzinome bei 1,6 % der Patienten beobachtet wurden, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen/Keratoakanthomen betrug 5,8 Monate.

Aus diesen Gründen werden dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Behandlung empfohlen, monatlich während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib. Sonnengeschädigte Haut (z. B. Kopf und Hals, Hände) ist ein häufiger Ort für das Auftreten neuer bösartiger Hauttumore. Plattenepithelkarzinome treten häufig als schuppige rote Flecken oder ulzerierte Läsionen mit erhöhtem Rand und einer zentralen Vertiefung auf. Keratoakanthome sind typischerweise kugelig vorgewölbte, symmetrische Läsionen mit einem wallförmig aufgeworfenen Rand, die von einer glatten Wand aus entzündeter Haut umgeben sind mit einem zentralen Hornpfropf. Verdächtige Läsionen sollten exzidiert und histologisch untersucht werden. Eine Dosisanpassung ist beim Auftreten neuer primärer Hautmalignome nicht erforderlich.

ZUSÄTZLICHE QUELLEN

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.

Klicken Sie hier, um einen Behandlungsplan herunterzuladen, den Sie für Ihren Patienten anpassen können

ANLAGE 1

Die Behandlungsleitfäden für Hauttoxizität, Kardiotoxizität und Augentoxizität, auf die hier verwiesen wird, sind im CSP-Bereich der MNI-Website (TheMelanomaNurse.org) hinterlegt. Sie erhalten hier weitere Informationen zu allen BRAF/MEK-Inhibitoren.

Bitte klicken Sie auf den folgenden Link, um auf die Behandlungsleitfäden zuzugreifen, die auch von der Website ausgedruckt werden können:

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

ANLAGE 2

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Arthralgien/Myalgien	Gelenkschmerzen, -schwellung oder -steifheit, Müdigkeit; Kraftverlust	<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie die nach Patienten Gelenksbeschwerden; supportive Behandlungsmaßnahmen (Analgetika und entzündungshemmende Medikamente) • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (mäßige Schmerzen, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (starke Schmerzen und Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad-4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen); setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen dauerhaft beendet werden • Überweisen Sie den Patienten an einen Rheumatologen zur Mitbeurteilung, um das Risiko eines bleibenden Gelenkschadens zu minimieren
Kolitis/ Darmentzündung	Unterleibsschmerzen/ Druckempfindlichkeit, Blut oder Schleim im Stuhl, Blähungen	<ul style="list-style-type: none"> • Führen Sie Untersuchungen durch, um infektiöse, nicht-infektiöse und durch die maligne Grunderkrankung bedingte Ursachen abzuklären • Patienten, die Durchfälle oder eine Kolitis nach einer früheren Immuntherapie entwickeln, bedürfen einer engmaschigen Überwachung • Supportive Behandlungsmaßnahmen: Schonkost, Flüssigkeitszufuhr erhöhen • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (Bauchschmerzen; Blut oder Schleim im Stuhl; eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (starke Bauchschmerzen; Zeichen einer Peritonitis durch Berührungsempfindlichkeit, Schmerzen, Blähungen) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen wie hämodynamische Instabilität); setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen dauerhaft beendet werden

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Verstopfung/ Bauchschmerzen	Unregelmäßiger Stuhlgang/ Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung, Bauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Steigern Sie die Flüssigkeitsaufnahme; ballaststoffreiche Kost; Laxantien. Erwägen Sie die Durchführung klinischer Untersuchungen in Hinblick auf eine Darmobstruktion • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (anhaltende Symptome von Verstopfung oder mäßige Schmerzen, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (Verstopfung, die manuell entleert werden muss, starke Bauchschmerzen) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen); setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen dauerhaft beendet werden
Durchfall	Breiige bis wässrige Stühle; erhöhte Häufigkeit und Dranggefühl	<ul style="list-style-type: none"> • Führen Sie Untersuchungen durch, um infektiöse, nicht-infektiöse und durch die maligne Grunderkrankung bedingte Ursachen abzuklären • Supportive Behandlungsmaßnahmen: Schonkost, Flüssigkeitszufuhr erhöhen • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (Steigerung der Stuhlfrequenz mit 4–6 Stuhlgängen/Tag zusätzlich gegenüber dem Ausgangswert, Intensivierung der Stomaversorgung, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (Anstieg von ≥ 7 Stuhlgängen/ Tag über dem Ausgangsniveau; Inkontinenz; starker Anstieg der Stomaversorgung/-wechsel über dem Ausgangsniveau; Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen); setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen dauerhaft beendet werden
Ödem	Schwellung der Extremitäten etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Schwellung; eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (starke Schwellung, grobe Abweichung von der anatomischen Kontur) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei rezidivierenden Grad 3-Nebenwirkungen

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Embryofetale Toxizität	-----	<ul style="list-style-type: none"> • Encorafenib/Binimetinib können fetale Schäden verursachen. Frauen und Männer im gebärfähigen Alter sollten während der Encorafenib/ Binimetinib-Behandlung und für 30 Tage Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden
Gesichtslähmung	Gesichtsmuskeln schein- en zu erschlaffen oder schwach zu werden; kann bilateral oder unilateral auftreten	<ul style="list-style-type: none"> • Schließen Sie eine infektiöse, nicht-infektiöse und durch die maligne Grunderkrankung verursachte Genese aus • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Symptome; eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (schwere Symptome; Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei rezidivierenden Grad 3-Nebenwirkungen
Müdigkeit	Unerbittliche Erschöpfung, die sich durch Ruhen nicht lindern lässt	<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie die Patienten nach ihrer Leistungsfähigkeit; bewerten Sie mögliche Faktoren, einschließlich Infektionen, Krankheitsprogress sowie laborchemische Abweichungen (inkl. Blutbild); supportive Behandlungsmaßnahmen • Unterbrechen Sie Binimetinib und Encorafenib bei rezidivierender Fatigue, die sich durch Ruhen nicht lindern lässt (und zu Einschränkungen von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens führt, Grad 2) und beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (schwere Symptome, Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei rezidivierenden Grad 3-Nebenwirkungen
Kopfschmerzen	Schmerzen und/oder Seh- veränderung	<ul style="list-style-type: none"> • Können multifaktoriell sein. Bei ausgeprägten Symptomen kann es sich um Hirnblutungen, unkontrollierten Bluthochdruck, Dehydrierung, eine neue Erkrankung oder andere Ursachen handeln; erwägen Sie die Durchführung einer Schädel-MRT und klinische Abklärung der Hypertonie • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Schmerzen; eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (starke Schmerzen; Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei rezidivierenden Grad 3-Nebenwirkungen

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Blutung	Roter oder schwarzer Stuhlgang/Teerstuhl, Blut im Urin, Kopfschmerzen, Bluthusten oder –erbrechen, Bauchschmerzen, vaginale Blutungen (außerhalb des Zyklus), Müdigkeit, Schwindel oder Schwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive Behandlungsmaßnahmen; Intervention wie medizinisch indiziert • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (mittelschwere Blutung) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (schwere Blutung, die eine Bluttransfusion oder eine radiologische, endoskopische oder operative Intervention erfordert, oder lebensbedrohliche Konsequenzen) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen), setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte dauerhaft beendet werden bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen
Hepatotoxizität	Bauchschmerzen bzw. pralles Abdomen; Gelbfärbung von Haut oder Augen; dunkler Urin, Neigung zu Blutergüssen, Verlust von Appetit; Gefühl müde oder schwach zu sein	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen Sie die Leberfunktion vor Therapiebeginn („baseline“) sowie monatlich während der Behandlung oder, sofern klinisch indiziert, häufiger • Klären Sie weitere Ursachen wie Begleitmedikationen (verschreibungspflichtig oder rezeptfrei/apothekenpflichtig, Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Präparate), eine infektiöse Genese wie auch einen Krankheitsprogress der malignen Grunderkrankung ab • Pausieren Sie Binimetinib beim ersten Auftreten von Grad 2-Nebenwirkungen (Transaminasen $>3 \times$ ULN, Alkalische Phosphatase $>2,5 \times$ ULN, oder Bilirubin $>1,5 \times$ULN), wenn keine Besserung innerhalb von 2 Wochen auftritt; nach Erreichen einer Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 oder den Ausgangswerten („baseline“) kann die Therapie in der gleichen Dosisstufe fortgesetzt werden • Pausieren Sie Binimetinib beim ersten Auftreten von Grad 3/4-Nebenwirkungen (Transaminasen oder Alkalische Phosphatase $>5 \times$ ULN, Bilirubin $>3 \times$ ULN) und setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab, wenn keine Verbesserung der Toxizität innerhalb von 4 Wochen erreicht wird • Pausieren Sie Encorafenib bei persistierendem (mehr als 4 Wochen anhaltenden) Grad 2-Nebenwirkungen (Transaminasen $>3 \times$ ULN, Alkalische Phosphatase $>2,5 \times$ ULN, oder Bilirubin $>1,5 \times$ ULN) bis Verbesserung der Toxizität auf Grad 0/1; die Therapie kann in der gleichen Dosisstufe fortgesetzt werden • Pausieren Sie Encorafenib bei Grad 3/4-Nebenwirkungen (Transaminasen oder Alkalische Phosphatase $>5 \times$ ULN, Bilirubin $>3 \times$ ULN) und setzen Sie die Therapie dauerhaft ab, wenn keine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0/1 innerhalb von 4 Wochen auftritt oder bei einem Rezidiv der Grad 4-Nebenwirkung
Überempfindlichkeitsreaktion	Schwellung, Ohnmachtsgefühl, Hautausschlag, Erythem, Anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung möglicherweise indiziert je nach Schweregrad • Planen Sie eine sofortige, dauerhafte Unterbrechung der Therapie mit Encorafenib bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
interstitielle Lungenkrankheit/ Pneumonitis	Kurzatmigkeit, Husten, Müdigkeit; Schwierigkeiten beim Gehen	<ul style="list-style-type: none"> • Führen Sie Untersuchungen durch, um weitere Ursachen wie eine infektiöse Genese, eine Lungenembolie, einen Progress mit Auftreten von Lungenmetastasen oder Zunahme vorbekannter Lungenmetastasen, einen Pleuraerguss, oder eine weitere Lungenerkrankung abzuklären • Überwachen Sie die Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie) und erwägen Sie eine Röntgen-oder CT-Untersuchung des Thorax • Pausieren Sie Binimetinib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (symptomatisch, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens); setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist; wenn keine Verbesserung innerhalb von 4 Wochen erzielt werden kann, sollte die Therapie mit Binimetinib dauerhaft beendet werden • Setzen Sie die Therapie mit Binimetinib bei Auftreten von Grad 3/4-Nebenwirkungen (schwere Symptome; Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung; Indikation zur Sauerstofftherapie; lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atmung, die eine Tracheostomie/Intubation erfordert) dauerhaft ab • Pausieren Sie Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen; beenden Sie die Therapie mit Encorafenib dauerhaft oder pausieren Sie sie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen; setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist • Die Therapie mit Encorafenib sollte dauerhaft beendet werden bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen
Übelkeit/Erbrechen	Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Können potenziell Zeichen einer Hepatotoxizität sein; überprüfen Sie die Leberfunktion/Lipase/Amylase; supportive Behandlungsmaßnahmen • Pausieren Sie die Therapie mit Encorafenib und Binimetinib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (verringerte Nahrungsaufnahme oder 3 – 5-mal Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) oder beim ersten Auftreten von Grad 3—Nebenwirkungen (unzureichende orale Nahrungsaufnahme oder ≥6-mal Erbrechen innerhalb von 24 Stunden oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4 -Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen), setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte dauerhaft beendet werden bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Pankreatitis	Oberbauchschmerzen; Fieber, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Druckempfindlichkeit im Unterleib	<ul style="list-style-type: none"> • Schließen Sie infektiöse, nicht-infektiöse und durch die maligne Grunderkrankung bedingte Ursachen aus • Pausieren Sie die Therapie mit Encorafenib und Binimetinib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (symptomatisch; eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (schwere Symptome; Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (lebensbedrohliche Folgen), setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist • Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte dauerhaft beendet werden bei Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen
Pyrexie	Erhöhte Temperatur, Schüttelfrost/Rigor	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive Behandlungsmaßnahmen • Prüfen Sie Vorbehandlungen und das Auftreten von Fieber (möglicherweise ein Rezidiv) • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib für bis zu 4 Wochen bei rezidivierenden Grad 2-Nebenwirkungen (Fieber 38,5 °C–40,0 °C; leicht symptomatisch, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder beim ersten Auftreten von Grad 3-Nebenwirkungen (Fieber >40,0 °C oder 38,5 °C–40,0 °C, moderate Symptome, Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) • Setzen Sie Binimetinib und Encorafenib dauerhaft ab oder pausieren Sie die Therapie bei Auftreten von Grad 4-Nebenwirkungen (Fieber jeglichen Grades mit starker Symptomatik [Akutes Nierenversagen, Hypotonie, die eine Hospitalisierung erfordert, lebensbedrohliche Folgen]), setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist • Die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib sollte dauerhaft beendet werden bei einem Rezidiv von Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen
Rhabdomyolyse	Schmerzen, Muskelschwäche, Erbrechen, Verwirrung, teefarbener Urin	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen Sie den Spiegel der Serum-Creatinkinase (CK) im Blut • Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und supportive Behandlungsmaßnahmen • Abhängig vom klinischen Zustand, pausieren Sie Binimetinib oder Encorafenib für 4 Wochen bis zum Erreichen einer Toxizität Grad 0/1 bei Auftreten einer asymptomatischen CK-Erhöhung Grad 4 (CK > 10x ULN) oder bei symptomatischer CK-Erhöhung ab Grad 3 (CK > 5x ULN) mit Muskelsymptomen oder Nierenfunktionsstörung • Setzen Sie die Therapie fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Wenn dies nicht innerhalb von 4 Wochen erreicht werden kann, beenden Sie die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib dauerhaft

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Encorafenib/ Binimetinib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
venöse Thromboembolie	Schmerzen, Schwellungen, Rötung, Erwärmung in der Nähe einer tiefen Venenthrombose in einer Extremität, Schmerzen in der Brust, schneller Herzschlag, Atembeschwerden, Schwindel oder Verlust des Bewusstseins	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmen und prüfen Sie die D-Dimere; ergebnisabhängig Bildgebung einschließlich CT-Angiografie (nachrangig auch Lungenventilations- und –perfusionsszintigrafie möglich) • Pausieren Sie Binimetinib und Encorafenib bei unkomplizierter tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie; wenn keine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0/1 erreicht wird, sollte die Therapie mit Binimetinib dauerhaft beendet werden • Abhängig von der Situation sollte bei lebensbedrohlichem Verlauf der Lungenembolie (Grad 4) die Therapie mit Binimetinib und Encorafenib dauerhaft beendet werden