

BRAFTOVI® + Cetuximab

Zugelassen für erwachsene Patienten mit **BRAF^{V600E}-mutiertem mCRC nach systemischer Vorbehandlung¹**



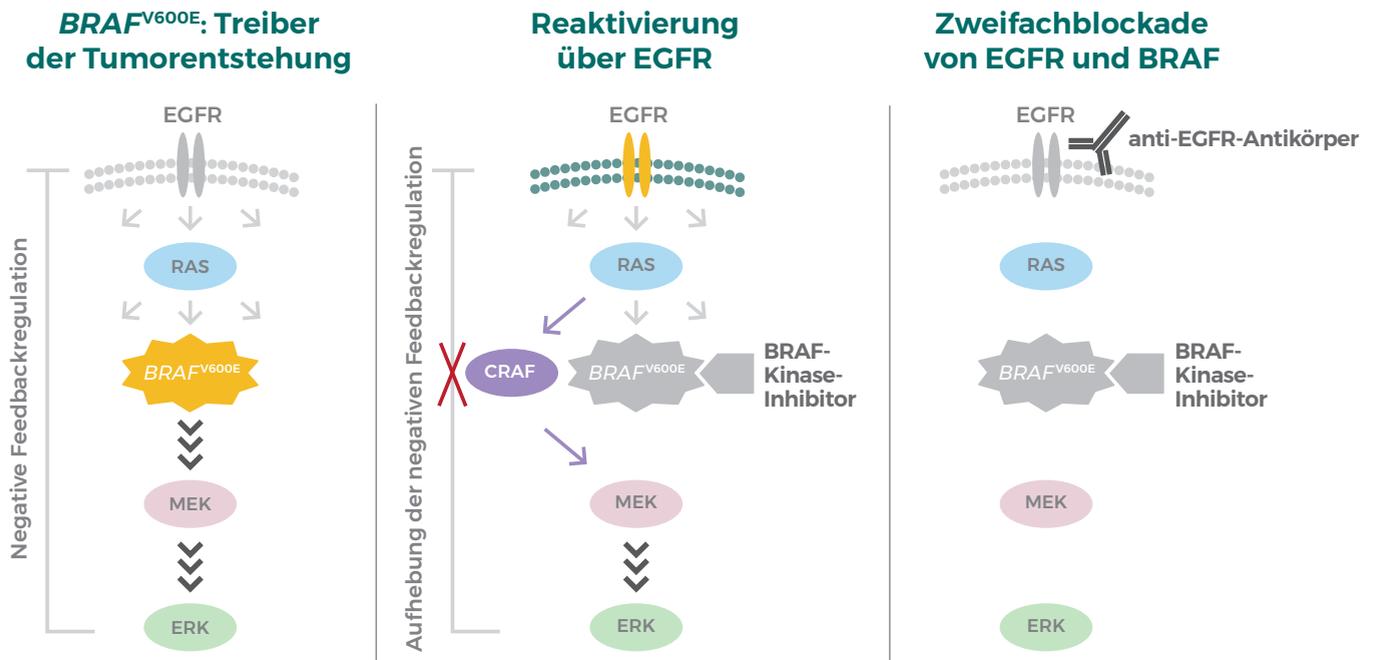
DER DURCHBRUCH BEIM *BRAF^{V600E}-mutierten mCRC*

BRAFTOVI® ist angezeigt in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) mit einer *BRAF^{V600E}*-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

 **BRAFTOVI**
(Encorafenib)

BRAFTOVI® + Cetuximab: gezielte Wirkung

Wirkmechanismus^{1, 5-9, a}



Die Zweifachblockade von EGFR und BRAF kann Resistenzmechanismen reduzieren und die Antitumoraktivität erhöhen^{1, 8, a}



Nachhaltige Inhibition durch:¹

- hohe Selektivität
- hohe Bindungsaffinität
- lange Verweildauer

Glossar

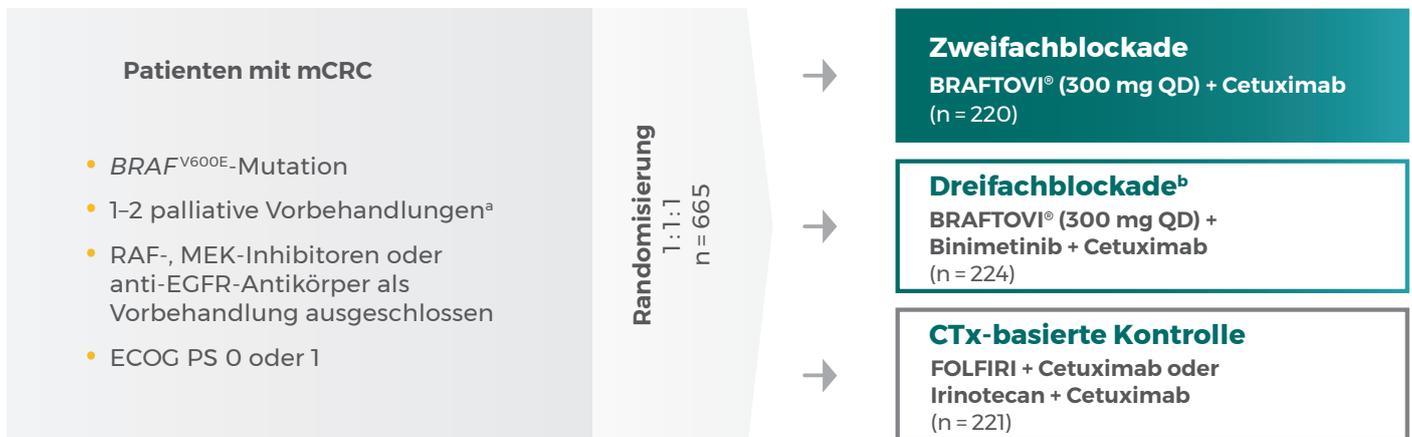
BICR: Blinded Independent Central Review, verblindete unabhängige zentrale Überprüfung. **CR:** Complete Remission, Kompletteremission. **CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **CTx:** Chemotherapie. **DoR:** Duration of Response, Dauer des Ansprechens. **ECOG PS:** Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group. **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor. **FS:** Folinsäure. **5-FU:** 5-Fluorouracil **FOLFIRI:** 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan. **HR:** Hazard Ratio. **KI:** Konfidenzintervall. **mCRC:** metastatic Colorectal Cancer, metastasiertes Kolorektalkarzinom. **ORR:** Overall Response Rate, Gesamtansprechrate. **OS:** Overall Survival, Gesamtüberleben. **PFS:** Progression Free Survival, progressionsfreies Überleben. **PR:** Partial Remission, partielle Remission. **QD:** Quaque Die, einmal täglich. **RECIST:** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren. **UE:** Unerwünschte Ereignisse.



^a Präklinische Daten

BEACON CRC: Die einzige Phase-III-Studie für Patienten mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC²

Globale, randomisierte, multizentrische, offene klinische Studie^{1,3,4}



Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG PS (0 vs. 1), Irinotecan-Vortherapie (ja vs. nein), Cetuximab-Quelle (US-lizenziert vs. Europäische Zulassung). Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptablen Toxizitäten, Widerruf der Einwilligung und Einleitung der nachfolgenden Behandlung oder Tod durchgeführt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:^b

- Gesamtüberleben^c (Dreifachblockade vs. Kontrolle)
- Ansprechrate (ORR)^d (Dreifachblockade vs. Kontrolle)

Hauptsekundärer Endpunkt:

- Gesamtüberleben (Zweifachblockade vs. Kontrolle)

Dosierung: Cetuximab: 400 mg/m² d1, gefolgt von 250 mg/m² q1w; Binimetinib: 45 mg bid; FS: 400 mg/m² d1,15; 5-FU: 400 mg/m² d1,15 gefolgt von 1200 mg/m²/d für 2 d; Irinotecan: 180 mg/m² d1,15

^a Die Anzahl der in den Phase-III-Teil der Studie randomisierten Drittlinienpatienten wurde auf 215 begrenzt (35 % der gesamten randomisierten Patienten), um die Generalisierbarkeit der Studie sicherzustellen.

^b Nach Überprüfung der Ergebnisse der BEACON CRC-Studie führte nur die Zweifachblockade BRAFTOVI® + Cetuximab für die Behandlung von Patienten mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC zu einer Zulassung.¹

^c Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Primäranalyse über alle Arme 7,8 Monate (für OS).

^d ORR, PFS und DoR wurden durch Blinded Independent Central Review (BICR) bewertet.

Patientencharakteristika waren ausgeglichen

Baseline-Charakteristika⁴

		BRAFTOVI® + Cetuximab (n = 220)	CTx-basierte Kontrolle (n = 221)
Alter in Jahren	Median (Spanne)	61 (30-91)	60 (27-91)
Geschlecht in n (%)	Männlich/Weiblich	114 (52)/106 (48)	94 (43)/127 (57)
ECOG PS in n (%) ^a	0/1	112 (51)/104 (47)	108 (49)/113 (51)
Lokalisierung des Primärtumors in n (%)	Rechte Seite	110 (50)	119 (54)
	Linke Seite (inkl. Rektum)	83 (38)	68 (31)
	Beide Seiten oder unbekannte Lokalisierung	27 (12)	34 (15)
Organe mit Metastasen in n (%)	≥ 3	103 (47)	98 (44)
Lebermetastasen in n (%)	Vorhanden	134 (61)	128 (58)
Vorangegangene Therapielinien in n (%)	1	146 (66)	145 (66)
	2	74 (34)	76** (34)
Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ^{***} in n (%)	MSI high	19 (9)	12 (5)

Die Mehrheit der Patienten (66 %) erhielt BRAFTOVI® + Cetuximab nach nur einer vorangegangenen Therapielinie⁴

^a 2 % der Patienten in der Gruppe mit Zweifachblockade wiesen ein ECOG PS von 2 auf.

^{**} Ein Patient in der Kontrollgruppe hat mehr als zwei vorangegangene Therapielinien erhalten.

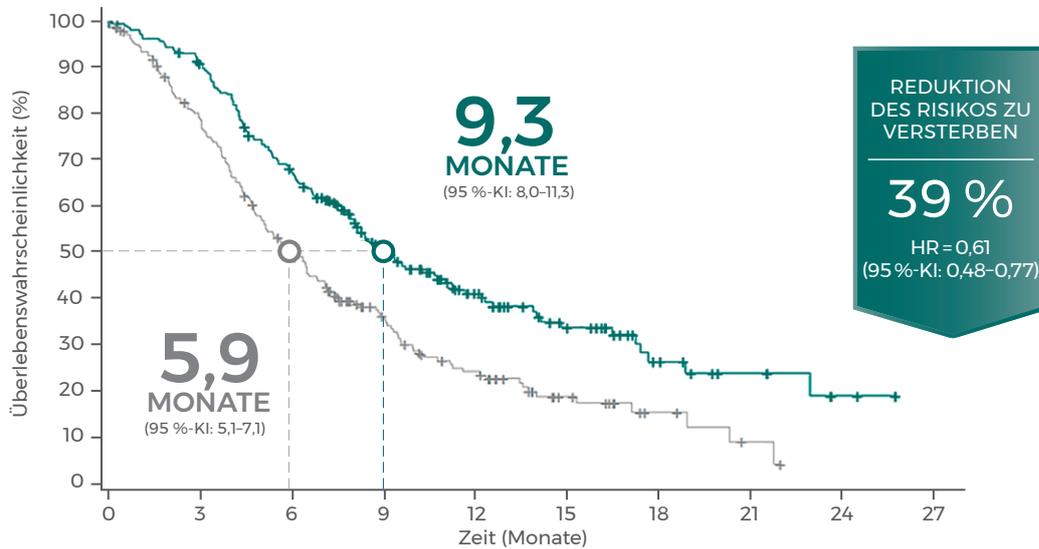
^{***} MSI-Status fehlt bei insgesamt 17 % der Patienten aller 3 Arme.

BRAFTOVI® + Cetuximab: längeres Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben ist mit BRAFTOVI® + Cetuximab im Vergleich zur CTx-basierten Kontrollgruppe mehr als drei Monate länger^{4,*}

Gesamtüberleben⁴

OS



BRAFTOVI® + Cetuximab	220	197	143	83	47	28	13	7	2	0
CTx-basierte Kontrolle	221	166	98	54	33	15	6	2	0	0

Modifiziert nach Referenz 4

- mediane Follow-Up-Zeit für OS: 12,8 Monate

BRAFTOVI® + Cetuximab-behandelte Patienten zeigen ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zur CTx-basierten Behandlung^{3,**}

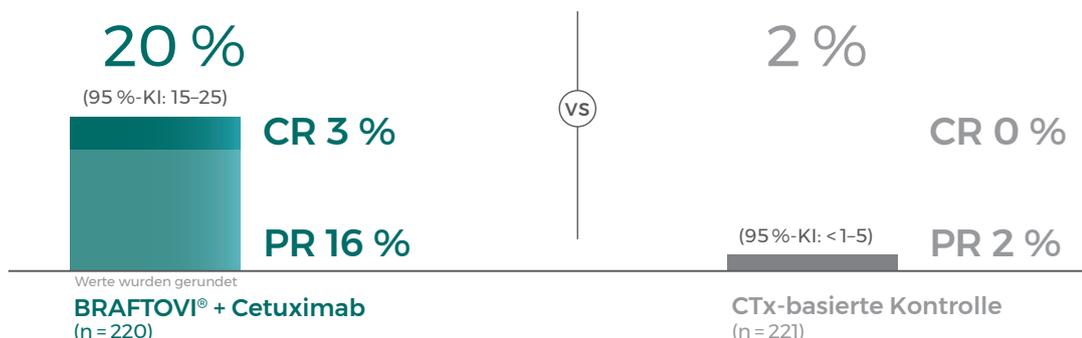
OS

BRAFTOVI® + Cetuximab: höhere Ansprechrate

Deutlich besseres Ansprechen auf BRAFTOVI® + Cetuximab vs. CTx-basierter Kontrolle^{4,*}

Gesamtansprechr^{4,***}

ORR



Bei 37 % (16/43) der Patienten mit Ansprechen auf die BRAFTOVI® + Cetuximab-Therapie hält dieses ≥ 6 Monate an.^{****}

Signifikant mehr Patienten sprechen auf die Behandlung mit BRAFTOVI® + Cetuximab im Vergleich zur CTx-basierten Kontrolle an^{3,****}

ORR

Bestätigte Response mittels RECIST v1.1

* Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren OS und ORR im Vergleich Dreifachblockade vs. CTx-basierte Kontrolle. OS: 9,0 Monate (95 %-KI: 8,0-11,4) vs. 5,4 Monate (95 %-KI: 4,8-6,6); HR = 0,52 (95 %-KI: 0,39-0,70), p < 0,001; ORR: 26 % (95 %-KI: 18-35) vs. 2 % (95 %-KI: <1-7), p < 0,001³
 ** Interimsanalyse medianes OS zum Datenschnitt Februar 2019: 8,4 (95 %-KI: 7,5-11,0) vs. 5,4 (95 %-KI: 4,8-6,6) Monate, HR = 0,60 (95 %-KI: 0,45-0,79), p < 0,001³
⁴ Im Behandlungsarm der Zweifachblockade war das Ansprechen für 15 % und im Kontrollarm für 32 % der Patienten nicht nach RECIST auswertbar.
 **** Bei weiteren vier Patienten (9 %) zum Data-Cutoff am 15. August 2019 andauerndes Ansprechen mit < 6 Monaten Follow-Up.
 ***** Primäranalyse ORR zum Datenschnitt Februar 2019: 20 % (95 %-KI: 13-29) vs. 2 % (95 %-KI: <1-7), p < 0,001³



Handhabbares Verträglichkeitsprofil von BRAFTOVI® + Cetuximab⁴

Häufigste unerwünschte Ereignisse aller Grade (> 12 %) und/oder Grad 3/4 (> 2 %) unter Zweifachblockade oder Kontrollbehandlung^{4, a}

in %		BRAFTOVI® + Cetuximab (n = 216)	CTx-basierte Kontrolle (n = 193)	BRAFTOVI® + Cetuximab (n = 216)	CTx-basierte Kontrolle (n = 193)
		Alle Grade	Alle Grade	Grad ≥ 3	Grad ≥ 3
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Alle unerwünschten Ereignisse	98,1	98,4	57,4	64,2
Gastro-intestinal	Übelkeit	38,0	43,5	0,5	1,6
	Diarrhö	38,4	48,7	2,8	10,4
	Erbrechen	27,3	31,6	1,4	3,1
	Abdominalschmerzen	27,8	28,0	3,2	5,2
	Schmerzen im Oberbauch	10,2	7,8	0,9	0,5
	Obstipation	18,1	20,2	0,0	1,0
	Stomatitis	6,0	23,3	0,0	2,1
Muskulo-skelettal	Arthralgie	22,7	1,6	1,4	0,0
	Myalgie	15,3	2,1	0,5	0,0
	Muskuloskeletale Schmerzen	13,4	2,6	0,0	0,0
	Rückenschmerzen	13,0	14,0	1,4	1,0
Derma-tologisch	Akneiforme Dermatitis	30,1	39,9	0,5	2,6
	Melanozytärer Naevus	15,7	0,0	0,0	0,0
	Hautausschlag	14,8	14,5	0,0	1,6
	Trockene Haut	13,0	8,3	0,0	0,5
Allgemeine Erkrankungen und andere	Fatigue	33,3	28,0	4,2	4,7
	Verringerter Appetit	31,0	29,0	1,4	3,1
	Asthenie	24,1	27,5	3,7	5,2
	Kopfschmerzen	19,9	2,6	0,0	0,0
	Pyrexie	18,5	14,5	1,4	0,5
	Dyspnoe	13,0	10,4	0,9	3,1
Labor-anomalien	Kreatinin erhöht	53,7	37,8	3,2	1,0
	Hämoglobin erniedrigt	39,4	46,1	5,6	5,2
	Alanin-Amino-Transferase erhöht	19,0	29,5	0,5	4,1
	Aspartat-Amino-Transferase erhöht	18,5	22,3	1,9	2,6

Die Abbruchrate aufgrund eines UEs beträgt bei BRAFTOVI® + Cetuximab-behandelten Patienten 9 % vs. 11 % in der CTx-basierten Kontrollgruppe.

Günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur CTx-basierten Kontrollgruppe⁴

Die mediane Therapiedauer betrug 19 Wochen (BRAFTOVI® + Cetuximab) vs. 7 Wochen (CTx-basierte Kontrolle).⁴



BRAFTOVI® + Cetuximab für Ihre Patienten mit **BRAF^{V600E}**-mutiertem mCRC

OS

BRAFTOVI® + Cetuximab-behandelte Patienten zeigen ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zur CTx-basierten Behandlung³

ORR

Signifikant mehr Patienten sprechen auf die Behandlung mit BRAFTOVI® + Cetuximab im Vergleich zur CTx-basierten Kontrolle an³



Handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit dem Chemotherapie-freien Regime BRAFTOVI® + Cetuximab⁴

Referenzen

1. Fachinformation BRAFTOVI®, Stand Januar 2021. 2. Clinicaltrials.gov. Search results for phase 3 interventional trials of metastatic colorectal cancer with a BRAF mutation, letzter Zugriff: April 2020. 3. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in **BRAF^{V600E}**-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17):1632-43. 4. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated **BRAF^{V600E}**-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4):273-84. 5. Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev.* 2017; 60:109-19. 6. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E et al. BRAF mutant colorectal cancer: Prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol.* 2017; 28(11):2648-57. 7. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012; 2(3):227-35. 8. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.* 2012; 483:100-3. 9. Fachinformation ERBITUX®, Stand Mai 2019.

BRAFTOVI® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Encorafenib **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b), Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Kombi. m. Binimetinib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit **BRAF^{V600E}**-Mutation. Encorafenib in Kombi. m. Cetuximab zur Behandl. von Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer **BRAF^{V600E}**-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von BRAFTOVI® und Binimetinib zur Beh. des Melanoms:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Platteneithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. **Bei alleiniger Anw. v. BRAFTOVI® im Rahmen von klin. Studien mit Melanom-Pat.:** *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Platteneithelkarzinom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Gesichtslähmung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg von: Transaminasen, Kreatinin im Blut, Lipase. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg Amylase, Anstieg Lipase. Nicht über 30 °C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Stand: 01/2021
Pierre Fabre Pharma GmbH, Jechtinger Str. 13, 79111 Freiburg.

BRAFTOVI® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Encorafenib **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b), Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Kombi. m. Binimetinib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit **BRAF^{V600E}**-Mutation. Encorafenib in Kombi. m. Cetuximab zur Behandl. von Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer **BRAF^{V600E}**-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von BRAFTOVI® und Binimetinib zur Beh. des Melanoms:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Platteneithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. **Bei alleiniger Anw. v. BRAFTOVI® im Rahmen von klin. Studien mit Melanom-Pat.:** *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Platteneithelkarzinom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg von: Transaminasen, Kreatinin im Blut, Lipase. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg Amylase, Anstieg Lipase. Nicht über 30 °C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Stand: 01/2021
Pierre Fabre Pharma GmbH, Jechtinger Str. 13, 79111 Freiburg.



Pierre Fabre

BRAFTOVI®
(Encorafenib)