1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi® 50 mg Hartkapseln
Braftovi® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Braftovi® 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib.

Braftovi® 75 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Braftovi® 50 mg Hartkapseln

Orangefarbenes opakes Oberteil und hautfarbenes opakes Unterteil; auf dem Oberteil ist ein stilisiertes „A“ aufgedruckt und auf dem Unterteil „LGX 50 mg“. Die Kapsellänge beträgt ca. 22 mm.

Braftovi® 75 mg Hartkapseln

Hautfarbenes opakes Oberteil und weißes opakes Unterteil; auf dem Oberteil ist ein stilisiertes „A“ aufgedruckt und auf dem Unterteil „LGX 75 mg“. Die Kapsellänge beträgt ca. 23 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.

Kolorektalkarzinom (CRC)

- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.
- Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX ist zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation angezeigt.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Für die biomarkerbasierte Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Encorafenib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Patientenauswahl

Vor der Einnahme von Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurden nur bei Patienten mit Melanomtumoren, die BRAF-V600E- und V600K-Mutationen aufweisen, bei Kolorektalkarzinomen mit einer BRAF-V600E-Mutation oder bei NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp, Kolorektalkarzinomen vom BRAF Wildtyp oder NSCLC vom BRAF Wildtyp verwendet werden.

Dosierung

Melanom und NSCLC

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib.

Kolorektalkarzinom

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 300 mg (4 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab (wöchentliches Dosierschema) oder in Kombination mit Cetuximab (zweiwöchentliches Dosierschema) und FOLFOX. Für die Dosierung oder die empfohlenen Dosisanpassungen gleichzeitig verabreichter chemotherapeutischer Arzneimittel und Cetuximab wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Dosisanpassungen
Melanom und NSCLC

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (siehe Tabelle 1, 3 und 4).
Für Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen von Binimetinib, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 1.

Siehe Tabelle 1

Die Behandlung mit Encorafenib mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich als Einzelwirkstoff wird nicht empfohlen. Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib), da Encorafenib als Einzelwirkstoff mit der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wird die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen (siehe Tabellen 3 und 4), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis von Encorafenib und Binimetinib reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. In den folgenden Fällen sind Dosisanpassungen nur für Binimetinib erforderlich (Nebenwirkungen, die in erster Linie auf die Behandlung mit Binimetinib zurückzuführen sind): Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED), Netzhautvenenverschluss (RVO), interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, kardiale Dysfunktion, Anstieg der Kreatinkinase (CK) und Rhabdomyolyse sowie venöse Thromboembolie (VTE).
Wenn eine dieser Toxizitäten auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib für Anweisungen zur Dosisanpassung von Binimetinib.

Kolorektalkarzinom

Bei Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch von Encorafenib erforderlich sein (siehe Tabellen 2, 3 und 4).
Für Informationen zur Dosierung und den empfohlenen Dosisanpassungen von Cetuximab und FOLFOX (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin) wird auf die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels verwiesen.

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 2.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Cetuximab abgesetzt werden. FOLFOX kann gemäß dem Therapiestandard alleine weitergeführt werden.
Wird Cetuximab dauerhaft abgesetzt, sollte auch Encorafenib abgesetzt werden. FOLFOX kann gemäß dem Therapiestandard alleine weitergeführt werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib in den Indikationen Melanom oder NSCLC

Dosisstufe	**Encorafenib-Dosis** bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib
Anfangsdosis	Sechs 75 mg Kapseln (450 mg) einmal täglich
1. Dosisreduktion	Vier 75 mg Kapseln (300 mg) einmal täglich
2. Dosisreduktion	Drei 75 mg Kapseln (225 mg) einmal täglich
Nachfolgende Anpassungen	Für die Indikation Melanom: Es liegen nur eingeschränkte Daten bezüglich einer Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich vor. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 100 mg (zwei 50 mg Kapseln) einmal täglich nicht vertragen werden. Für die Indikation NSCLC: Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 225 mg (drei 75 mg Kapseln) einmal täglich nicht vertragen werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX in der Indikation Kolorektalkarzinom

Dosisstufe	**Encorafenib-Dosis** bei Anwendung in Kombination mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX
Anfangsdosis	Vier 75 mg Kapseln (300 mg) einmal täglich
1. Dosisreduktion	Drei 75 mg Kapseln (225 mg) einmal täglich
2. Dosisreduktion	Zwei 75 mg Kapseln (150 mg) einmal täglich Encorafenib ist dauerhaft abzusetzen, wenn der Patient eine Dosis von 150 mg (zwei 75 mg Kapseln) einmal täglich nicht verträgt.

Wenn FOLFOX dauerhaft abgesetzt wird, kann die Kombination von Encorafenib und Cetuximab fortgeführt werden.

Melanom, Kolorektalkarzinom und NSCLC

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in den Tabellen 3 und 4 angegeben.

Neue primäre kutane maligne Erkrankungen: Keine Dosisanpassungen für Encorafenib erforderlich.

Neue primäre nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation: Es sollte erwogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 3

Dauer der Behandlung
Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen
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.

Erbrechen
Falls es nach der Einnahme von Encorafenib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	**Encorafenib**
Hautreaktionen	
• Grad 2	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
• Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
• Grad 4	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)	
• Grad 2	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt und unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) sollten eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen trotz unterstützender Behandlung keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
• Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt, unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) eingeleitet und der Patient wöchentlich untersucht werden. Die Behandlung mit Encorafenib sollte nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis	
• Grad 1 – 3	Wenn eine Uveitis Grad 1 oder 2 nicht auf eine spezifische (*z. B.* topische) Augenbehandlung anspricht oder bei einer Uveitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Encorafenib ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 1 handelt und diese auf Grad 0 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn es sich um eine Uveitis Grad 2 oder 3 handelt und diese auf Grad 0 oder 1 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn innerhalb von 6 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die ophthalmologische Kontrolle wiederholt und die Behandlung mit Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
• Grad 4	Die Behandlung mit Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt und eine Nachuntersuchung mittels ophthalmologischer Kontrolle durchgeführt werden.
QTc-Verlängerung	
• QTcF > 500 ms und Veränderung um ≤ 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn	Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Encorafenib sollte mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn die QTc- Verlängerung mehr als einmal auftritt.
• QTcF > 500 ms und Anstieg um > 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	Encorafenib
Abnormale Leberwerte	
• Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 ×– ≤ 5 × Obergrenze des Normbereichs (ULN))	Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib pausiert werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 oder auf Werte vor Behandlungsbeginn bzw. Ausgangswerte und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
• Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 × ULN und Bilirubin im Blut > 2 × ULN)	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 × ULN und Bilirubin im Blut > 2 × ULN)	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.
• Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03

Tabelle 4: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib oder mit Cetuximab oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
• Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 • Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von irgendeiner Nebenwirkung Grad 4	Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Dauerhaftes Absetzen von Encorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung kann eine erhöhte Encorafenib- Exposition auftreten (siehe Abschnitt 5.2).
Die Behandlung mit Encorafenib sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen.
Für Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist, basierend auf einer populations- pharmakokinetischen (PK) Analyse, keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten mit Encorafenib vor. Daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Encorafenib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Braftovi® ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Für Patienten, die die Kapseln nicht schlucken können, können sie geöffnet und der Inhalt mit einer kleinen Menge (etwa 20 ml) Apfelmus vermischt und sofort eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encorafenib wird in Kombination mit Binimetinib (bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation) oder in Kombination mit Cetuximab (bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die bereits eine systemische Vorbehandlung erhalten haben) oder in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem BRAF-

V600E-mutierten metastasierten Kolorektalkarzinom) gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Binimetinib, Cetuximab, 5-Fluorouracil, Folinsäure oder Oxaliplatin, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels.

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten zur Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom oder BRAF-V600E-mutiertem NSCLC mit Hirnmetastasen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zeigte sich eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurffraktion. Es wird empfohlen, die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Behandlungsbeginn mit Encorafenib und Binimetinib, einen Monat nach Therapiebeginn und während der weiteren Behandlung ca. alle 3 Monate bzw. bei klinischer Indikation häufiger, zu bestimmen. Sollte während der Behandlung eine LVD auftreten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.
Die Sicherheit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit einer Ausgangs- LVEF unter 50 % oder unterhalb des Normbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, einem Abfall der LVEF entsprechend Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF um ≥ 10 % vom Ausgangswert sollten Binimetinib und Encorafenib abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien und Thrombozyten- Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.2) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis. Auch RPED wurde bei Patienten, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).
Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.
Wenn während der Behandlung eine Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auftritt, siehe Abschnitt 4.2.
Wenn der Patient während der Behandlung eine RPED oder RVO entwickelt, siehe Anweisungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT- Intervalls festgestellt. Eine gezielte QT-Intervall-Studie zur Beurteilung des Potenzials von Encorafenib hinsichtlich der Verlängerung des QT-Intervalls wurde nicht durchgeführt.
Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Encorafenib als Einzelwirkstoff das Potenzial besitzt, die Herzfrequenz leicht zu erhöhen. Die Ergebnisse gepoolter Kombinationsstudien zu Encorafenib und Binimetinib mit den empfohlenen Dosen sowie einer Studie zu Encorafenib als Einzelwirkstoff deuten darauf hin, dass Encorafenib das Potenzial hat, eine geringfügige Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) zu bewirken (siehe Abschnitt 5.1).
Es gibt nicht genügend Daten, um eine klinisch signifikante expositionsabhängige QT-Verlängerung auszuschließen.
Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (*z. B.* kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren.
Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringerung, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kutane maligne Erkrankungen
Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten traten kutane maligne Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom auf.
Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten wurden neue primäre Melanome beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).
Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen
Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder anderen Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, das tödlich verlaufen kann, wurde mit der Anwendung von Encorafenib in Verbindung mit Binimetinib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden, und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte in Betracht gezogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition mit Encorafenib auftreten, die innerhalb der zwischen den Patienten beobachteten Expositionsvariabilität liegt (siehe Abschnitt 5.2).
Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht mit einer Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Binimetinib oder Cetuximab wurde häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Zu den weiteren begünstigenden Faktoren zählten Diabetes und Hypertonie. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.2). Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor unumgänglich ist, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors mit Encorafenib sollte mit Vorsicht erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Encorafenib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von moderaten (Diltiazem) und starken (Posaconazol) CYP3A4- Inhibitoren und Encorafenib als Einmalgabe bei gesunden Probanden führte zu einem 2- bzw. 3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einem Anstieg der maximalen Encorafenib-Konzentration (C_{max}) um 44,6 % bzw. 68,3 %.
Modellbasierte Vorhersageanalysen deuten darauf hin, dass die Wirkung von Posaconazol nach wiederholter Anwendung hinsichtlich AUC ähnlich (3-facher Anstieg) und hinsichtlich C_{max} geringfügig höher (2,7-facher Anstieg) sein könnte. Modellbasierte Prädiktionsanalysen mit Ketoconazol deuten auf einen Anstieg um das ungefähr 5-fache für die Encorafenib-AUC und das 3- bis 4-fache für die Encorafenib-C_{max} nach Verabreichung von 450 bzw. 300 mg Encorafenib einmal täglich hin.
Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit starken CYP3A4- Inhibitoren vermieden werden (aufgrund einer erhöhten Encorafenib-Exposition und eines möglichen Anstiegs der Toxizität, siehe Abschnitt 5.2). Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol und Grapefruitsaft. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors nicht vermeiden, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Beispiele für moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir und Imatinib. Wird Encorafenib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A- Inhibitor verabreicht, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit einem starken CYP3A4-Induktor wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht; eine Verringerung der Encorafenib-Exposition ist jedoch wahrscheinlich und kann zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Encorafenib führen. Starke CYP3A4-Induktoren sind u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne bis moderatem CYP3A-induzierenden Potenzial sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate
Encorafenib ist ein starker Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten (*z. B.* hormonelle Kontrazeptiva) kann zum Wirksamkeitsverlust dieser Substanzen führen Wenn die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischen Index nicht vermieden werden kann, ist die Dosis dieser Substrate gemäß ihrer zugelassenen Fachinformation anzupassen.
Encorafenib ist ein UGT1A1-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die Substrate von UGT1A1 sind (*z. B.* Raltegravir, Atorvastatin, Dolutegravir), kann deren Exposition erhöht sein; daher sollte diese Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Wirkung von Encorafenib auf Binimetinib
Obgleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt.

Transporter Substrate
In vivo ist Encorafenib ein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3 und/oder BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib mit OATP1B1-, OATP1B3- oder BCRP-Substraten (wie Rosuvastatin, Atorvastatin oder Methotrexat) kann zu erhöhten Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 5.2).
In vitro ist Encorafenib ein potenzieller Inhibitor einer Reihe anderer Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1, OAT3, OCT2 (wie Furosemid oder Penicillin), des hepatischen Transporters OCT1 (wie Bosentan) oder von P-gp (*z. B.* Posaconazol) sind, können ebenfalls eine erhöhte Exposition aufweisen. Daher sollten diese Wirkstoffe, die Substrate von Transportern sind, nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5). Daher sind Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode wie eine Barrieremethode (*z. B.* Kondom) während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Encorafenib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Encorafenib schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Encorafenib-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen

Befunden kann die Verwendung von Encorafenib die Fertilität fortpflanzungsfähiger Männer beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Da diesbezüglich die klinische Relevanz unklar ist, sollten männliche Patienten über das potenzielle Risiko der Beeinträchtigung der Spermatogenese informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Encorafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei einigen Patienten unter Encorafenib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde in der integrierten Sicherheitspopulation (ISP) von 372 Patienten untersucht, darunter Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (im Weiteren als Combo-450-ISP bezeichnet). Im Rahmen des Combo-450-ISP erhielten 274 Patienten die Kombination zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation (in zwei Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLGX818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 1)) und 98 Patienten erhielten die Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (in einer Phase-II-Studie (ARRAY-818-202)) (siehe Abschnitt 5.1).
Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %), die bei Patienten auftraten, die mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Myopathie/Muskelerkrankungen und Arthralgie.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde in 257 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als Combo-300-Population bezeichnet) auf Grundlage der Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 2) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe.

Das Sicherheitsprofil von Encorafenib als Monotherapie (300 mg oral einmal täglich) basiert auf den Daten von 217 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Encorafenib 300 Population bezeichnet). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) unter Encorafenib 300 waren Hyperkeratose, Alopezie, PPES, Fatigue, Hautausschlag, Arthralgie, trockene Haut, Übelkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und Pruritus.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Cetuximab (Dosierung gemäß Fachinformation) wurde in 216 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation auf Grundlage der Phase-III-Studie ARRAY-818-302 untersucht. Die in dieser Population am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 25 %) waren Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, akneiforme Dermatitis, Abdominalschmerzen, Arthralgie/muskuloskelettale Schmerzen, verminderter Appetit, Hautausschlag und Erbrechen.
Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen betrug 1,9 % bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX wurde bei 259 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Studie C4221015 – BREAKWATER untersucht (nachfolgend als „gepoolte EC+FOLFOX-Population" bezeichnet, d. h. alle Patienten, die in den verschiedenen Teilen der Studie Encorafenib und Cetuximab (EC) + FOLFOX erhielten).
Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (> 25 %), die in dieser Population berichtet wurden, waren: periphere Neuropathie, Neutropenie, Übelkeit, Fatigue, Anämie, Diarrhoe, Erbrechen, verminderter Appetit, Hautausschlag, Thrombozytopenie, Abdominalschmerzen, Blutungen, Arthralgie/muskuloskelettale Schmerzen, Pyrexie, Obstipation, mukosale Entzündung und Infektion.

Die Abbruchrate aller Studienmedikationen aufgrund jeglicher Nebenwirkung betrug 3,5 % bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX behandelt wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß den folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 5

Bei Anwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo-300) in der Studie CMEK162B2301, Teil 2 war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo-450-Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Tabelle 5: Nebenwirkungen

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n = 216)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (n = 259)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen				
Sehr häufig	Papillom der Haut* Melanozytärer Nävus		Melanozytärer Nävus	
Häufig	cuSCC[a] Neues primäres Melanom*	cuSCC[a] Papillom der Haut*	cuSCC[a] Papillom der Haut* Neues primäres Melanom*	Melanozytärer Nävus Papillom der Haut* Basalzellkarzinom cuSCC[a]
Gelegentlich	Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom*	Basalzellkarzinom*	Neues primäres Melanom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Sehr häufig		Anämie		Neutropenie* Anämie* Thrombozytopenie* Leukopenie*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n = 216)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (n = 259)
Erkrankungen des Immunsystems				
Sehr häufig				Überempfindlichkeit[b]
Häufig	Überempfindlichkeit[b]	Überempfindlichkeit[b]	Überempfindlichkeit[b]	
Stoffwechsel -und Ernährungsstörungen				
Sehr häufig	Verminderter Appetit		Verminderter Appetit	Verminderter Appetit Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hypoalbuminämie*
Nicht bekannt		Tumorlyse-Syndrom		
Psychiatrische Erkrankungen				
Sehr häufig	Schlaflosigkeit		Schlaflosigkeit	Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig	Kopfschmerzen* Periphere Neuropathie* Geschmacksstörung*	Periphere Neuropathie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*	Periphere Neuropathie* Kopfschmerzen*	Periphere Neuropathie[n] Geschmacksstörung* Kopfschmerzen*
Häufig	Gesichtslähmung[c]	Geschmacksstörung*	Schwindelgefühl* Geschmacksstörung	Schwindelgefühl*
Gelegentlich		Gesichtslähmung[c]		
Augenerkrankungen				
Sehr häufig		Sehstörungen* RPED*		
Häufig		Uveitis*		
Gelegentlich	Uveitis*			
Herzerkrankungen				
Häufig	Supraventrikuläre Tachykardie[d]	LVD[h]	Supraventrikuläre Tachykardie[d]	Supraventrikuläre Tachykardie[d]
Gefäßerkrankungen				
Sehr häufig		Blutungen[i] Hypertonie*	Blutungen[i]	Blutungen[i]
Häufig		VTE[j]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen* Obstipation	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe*	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe*	Übelkeit Diarrhoe* Erbrechen* Abdominalschmerzen* Obstipation Mukosale Entzündung*
Häufig		Kolitis[k]		
Gelegentlich	Pankreatitis*	Pankreatitis*	Pankreatitis*	Pankreatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Sehr häufig	PPES Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie* Erythem[e] Hyperpigmentierung der Haut*	Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie*	Akneiforme Dermatitis* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus*	Hautausschlag* Hyperpigmentierung der Haut* Akneiforme Dermatitis* Trockene Haut* Alopezie PPES Pruritus
Häufig	Akneiforme Dermatitis* Exfoliation der Haut[f] Photosensitivität*	Akneiforme Dermatitis* PPES Erythem* Pannikulitis* Photosensitivität*	Hyperpigmentierung der Haut PPES Hyperkeratose* Alopezie Erythem[e]	Erythem Hyperkeratose* Exfoliation der Haut
Gelegentlich			Exfoliation der Haut[f]	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n = 216)	Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (n = 259)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Sehr häufig	Arthralgie* Myalgie[g] Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen	Arthralgie* Myopathie/Muskelerkrankungen[l] Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen*	Arthralgie/muskuloskelettale Schmerzen* Myopathie/Muskelerkrankungen* Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen	Arthralgie/muskuloskelettale Schmerzen* Myopathie/Muskelerkrankungen[1] Rückenschmerzen*
Häufig	Arthritis*			Schmerzen in den Extremitäten*
Gelegentlich		Rhabdomyolyse		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Häufig	Nierenversagen*	Nierenversagen*	Nierenversagen*	Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Sehr häufig	Fatigue* Pyrexie*	Fatigue* Pyrexie* Peripheres Ödem[m]	Fatigue* Pyrexie*	Fatigue* Pyrexie*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Sehr häufig				Infektionen[o]
Häufig				Infektion der oberen Atemwege* Sepsis*
Untersuchungen				
Sehr häufig	Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)*	Anstieg der Kreatinkinase im Blut Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)* Anstieg der Transaminasen*		Anstieg der Lipase* Gewichtsabnahme Anstieg der Transaminasen*
Häufig	Anstieg der Transaminasen* Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Lipase	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase	Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Transaminasen*	Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Amylase*
Gelegentlich	Anstieg der Amylase		Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase	

* zusammengesetzte Begriffe, die mehr als einen bevorzugten Begriff (preferred term) enthielten

[a] einschließlich Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut

[b] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Angioödem, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria

[c] beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven, Bell-Lähmung

[d] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, atriale Tachykardie und Sinustachykardie

[e] beinhaltet: Erythem, generalisiertes Erythem, Plantarerythem

[f] beinhaltet: exfoliative Dermatitis, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag

[g] beinhaltet: Myalgie, Muskelermüdung, Muskelverletzung, Muskelkrampf, Muskelschwäche

[h] beinhaltet: linksventrikuläre Dysfunktion, Verminderung der Auswurffraktion, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurffraktion

[i] beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Hirnblutung, intrakranielle Blutung, vaginale Blutung, starke Menstruationsblutung, intermenstruelle Blutung, Hämatochezie, Nasenbluten, Hämoptyse, Hämothorax, gastrointestinale Blutungen und Hämaturie

[j] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombose, Phlebitis, Vena-cava-superior-Syndrom, Mesenterialvenenthrombose und Vena-cava-Thrombose

[k] beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis

[l] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis

[m] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisiertes Ödem, generalisierte Ödeme und Schwellungen

[n] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Kälte-Dysästhesie, Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere sensible Neuropathie, Polyneuropathie.

[o] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Peritonitis, Zellulitis, abdominale Infektion, gastrointestinale Infektion, Infektion, Infektion der unteren Atemwege, virale und bakterielle Pneumonie, Virusinfektion.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP trat ein cuSCC einschließlich Keratoakanthom bei 3,0 % (11/372) der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) lag bei 6,5 Monaten (Spanne: 1,0 bis 22,8 Monate).

In der gepoolten Encorafenib 300 Population trat ein cuSCC bei 7,4 % (16/217) der Patienten auf. Bei Patienten der Phase-III-Studie (CMEK162B2301), die ein cuSCC entwickelten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) 2,3 Monate (Spanne: 0,3 bis 12,0 Monate).

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, wurde bei 1,4 % (3/216) der Patienten ein cuSCC einschließlich Keratoakanthom beobachtet. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC- Ereignisses (alle Grade) betrug bei diesen 3 Patienten 0,5, 0,6 und 3,6 Monate.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde ein kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC), einschließlich Keratoakanthom, bei 1,2 % (3/259) der Patienten beobachtet.
Die Zeit bis zum ersten Auftreten von cuSCC (alle Schweregrade) betrug 1,9, 2,9 und 6,1 Monate bei diesen drei Patienten. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.

Neues primäres Melanom

Melanom
In der gepoolten Encorafenib 300 Population traten neue primäre Melanome bei 4,1 % (9/217) der Patienten auf und wurden bei 1,4 % (3/217) als Grad 1, bei 2,1 % (4/217) als Grad 2, bei 0,5 % (1/217) als Grad 3 und bei 0,5 % (1/217) als Grad 4 eingestuft.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, traten neue primäre Melanome bei 1,9 % (4/216) der Patienten auf und wurden bei 0,9 % (2/216) als Grad 2 und bei 0,9 % (2/216) als Grad 3 eingestuft.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population traten neue primäre Melanome bei 0,8 % der Patienten (2/259) auf und wurden bei allen als Grad 3 gemeldet. Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen waren bei 0,4 % (1/259) der Patienten erforderlich. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.

Okuläre Nebenwirkungen

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP trat bei 3,5 % (13/372) der Patienten eine Uveitis auf, die bei 0,5 % (2/372) mit Grad 1, bei 2,7 % (10/372) mit Grad 2 und bei 0,3 % (1/372) mit Grad 3 eingestuft wurde. Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 23,1 % (86/372) der Patienten auf. Uveitis und Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel. Eine RPED trat bei 22,3 % (83/372) der Patienten auf, die meisten von ihnen wiesen Grad 1 – 2 und 1,6 % (6/372) Grad 3 Ereignisse auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde eine RPED bei 12,5 % (32/257) der Patienten beobachtet, 0,4 % (1/257) dieser Ereignisse waren Grad 4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom und NSCLC Patienten traten Fälle von LVD auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Blutungen

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP wurden bei 16,7 % (62/372) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2: 13,2 % (49/372) und 3,5 % (13/372) waren ≥ Grad 3. Bei wenigen Patienten (2,4 % oder 9/372) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 2,7 % (10/372) der Patienten, Hämatochezie bei 2,7 % (10/372) und Rektalblutung bei 2,2 % (8/372). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung/intrakraniellen Blutung kam es bei 1,6 % (6/372) der Patienten, mit letalem Ausgang bei 4 Patienten.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6 % (17/257) der Patienten beobachtet; 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Blutungsereignisse wurden bei 21,3 % (46/216) der mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelten Patienten beobachtet; bei 1,4 % (3/216) der Patienten entsprachen die Ereignisse Grad 3, und es wurde ein tödlicher Fall gemeldet. Bei 1,9 % (4/216) der Patienten wurde eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Blutungsereignisse führten bei einem Patienten (0,5 %) zum Absetzen der Behandlung.
Die häufigsten Blutungsereignisse waren Epistaxis bei 6,9 % (15/216) der Patienten, Hämatochezie bei 2,8 % (6/216), Rektalblutungen bei 2,8 % (6/216) und Hämaturie bei 2,8 % (6/216).
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurden Blutungsereignisse bei 32,8 % (85/259) der Patienten beobachtet; 1,5 % (4/259) der Patienten hatten Ereignisse vom Grad 3 und 0,8 % (2/259) der Patienten Ereignisse vom Grad 4. Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen waren bei 3,9 % (10/259) der Patienten erforderlich. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.
Die häufigsten Blutungsereignisse waren Nasenbluten bei 18,5 % (48/259) der Patienten, Hämaturie bei 4,2 % (11/259), Zahnfleischbluten bei 3,9 % (10/259), rektale Blutung und hämorrhoidale Blutung jeweils bei 3,5 % (9/259) der Patienten.

Hypertonie

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten wurden Fälle von Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Venöse Thromboembolien

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Pankreatitis

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP wurde über einen, meist asymptomatischen, Anstieg der Pankreasenzyme berichtet. Bei 4,0 % (15/372) bzw. 7,8 % (29/372) der Patienten wurde ein Anstieg der Amylase- und Lipase-Werte festgestellt. Eine Pankreatitis wurde bei 0,8 % (3/372) der Patienten beschrieben. Bei allen drei Patienten traten Grad 3 Ereignisse auf. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten führte die Pankreatitis zu einer Unterbrechung der Behandlung.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
In der Population, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurde, trat bei einem Patienten (0,5 %) Pankreatitis Grad 3 mit Lipase- und Amylase-Erhöhungen auf; dies führte zu einer Behandlungsunterbrechung.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurden bei 23,6 % Lipaseerhöhungen (meist asymptomatisch) berichtet. Eine Pankreatitis Grad 3 wurde bei 2 Patienten (0,8 %) berichtet; bei einem dieser Patienten wurde eine Lipaseerhöhung festgestellt. Bei beiden Patienten kam es zu einer Dosisunterbrechung und bei einem Patienten zum Therapieabbruch.

Dermatologische Reaktionen

Hautausschlag

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP trat bei 20,4 % (76/372) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung, bei 1,1 % (4/372) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 2,4 % (9/372) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population trat bei 43,3 % (94/217) der Patienten ein

Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung, bei 4,6 % (10/217) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,5 % (1/217) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen und bei 7,4 % (16/217) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, trat bei 30,6 % (66/216) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung, bei 0,5 % (1/216) der Patienten wurde Grad 3 angegeben. Der Hautausschlag führte bei 0,5 % (1/216) der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population trat bei 35,9 % (93/259) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 1,2 % (3/259) der Patienten wurde ein Grad 3 angegeben. Ein Hautausschlag führte bei 0,8 % (2/259) der Patienten zum Therapieabbruch und bei 4,2 % (11/259) der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen.

Palmar-Plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP trat bei 5,1 % (19/372) der Patienten ein PPES auf. Alle PPES-bezogenen Nebenwirkungen wurden mit Grad 1 (2,7 %) oder Grad 2 (2,4 %) angegeben. Bei 1,1 % der Patienten (4/372) wurde die Behandlung unterbrochen bzw. eine Dosisanpassung durchgeführt.

Im Combo-300-Arm in Teil 2 der Zulassungsstudie wurde ein PPES bei 3,9 % (10/257) der Patienten, mit Grad 3 bei 0,4 % (1/257) beobachtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde ein PPES bei 51,6 % (112/217) der Patienten berichtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate Ausprägung: Grad 1 bei 12,4 % (27/217) der Patienten, Grad 2 bei 26,7 % (58/217) und Grad 3 bei 12,4 % (27/217). Das PPES führte bei 4,1 % der Patienten (9/217) zum Abbruch und bei 23,0 % (50/217) zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zu einer Dosisanpassung.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
In der Population, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurde, wurde bei 5,1 % (11/216) der Patienten ein PPES berichtet. Die meisten PPES Ereignisse wurden mit Grad 1 angegeben: 3,7 % (8/216). Ereignisse des Grades 2 wurden bei 0,9 % (2/216) und des Grades 3 bei 0,5 % (1/216) der Patienten berichtet. Unterbrechungen der Behandlung, Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde bei 15,8 % (41/259) der Patienten ein PPES berichtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 oder 2 angegeben, und 2,7 % (7/259) waren Grad 3. PPES führte bei 0,4 % (1/259) der Patienten zum Therapieabbruch und bei 3,5 % (9/259) der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen.

Akneiforme Dermatitis

Melanom und NSCLC
Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von akneiformer Dermatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, trat akneiforme Dermatitis bei 33,3 % (72/216) der Patienten auf und wies meist einen Grad 1 [25,5 % (55/216)] oder Grad 2 [6,9 % (15/216)] auf. Eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung wurde bei 2,3 % (5/216) der Patienten berichtet. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich. Die akneiforme Dermatitis war im Allgemeinen reversibel.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
In der gepoolten EC+FOLFOX-Population trat eine akneiforme Dermatitis bei 22,4 % (58/259) der Patienten auf. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 oder 2 angegeben, und 0,8 % (2/259) waren Grad 3. Eine Dosisreduktion oder -unterbrechung wurde bei 1,9 % (5/259) der Patienten berichtet. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.

Photosensitivität

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP wurde bei 4,3 % (16/372) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 – 2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,3 % (1/372) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei
0,3 % (1/372) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde bei 4,1 % (9/217) der Patienten eine Photosensitivität festgestellt. Alle Ereignisse wiesen einen Grad 1 – 2 auf. Keines der Ereignisse erforderte einen Behandlungsabbruch, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisanpassung.

Gesichtslähmung

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP traten bei 0,8 % (3/372) der Patienten Gesichtslähmungen auf, einschließlich Grad 3 bei 0,3 % (1/372). Die Ereignisse waren reversibel und keines der Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde bei 7,4 % (16/217) der Patienten eine Gesichtslähmung beobachtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate Ausprägung: Grad 1 bei 2,3 % (5/217); Grad 2 bei 3,7 % (8/217) und Grad 3 bei 1,4 % (3/217) der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer Gesichtslähmung betrug 0,3 Monate (Spanne: 0,1 bis 12,1 Monate). Sie war im Allgemeinen reversibel und führte bei 0,9 % (2/217) der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Bei 3,7 % (8/217) wurde von einer Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung und bei 5,1 % (11/217) von einer symptomatischen Behandlung einschließlich Kortikosteroiden berichtet.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Melanom- und NSCLC-Patienten sind CK-Anstiege sowie Fälle einer Rhabdomyolyse aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Nierenfunktionsstörungen

Melanom und NSCLC
In der Combo-450-ISP wurde bei 9,4 % (35/372) der Patienten ein leichter, asymptomatischer Anstieg des Kreatininspiegels im Blut, zumeist Grad 1, festgestellt. Die Häufigkeit von Grad 3 – 4 Anstiegen betrug 0,8 % (3/372). Ereignisse von Nierenversagen, einschließlich einer akuten Nierenschädigung, Nierenversagen und einer Niereninsuffizienz, wurden bei 3,5 % (13/372) der mit Encorafenib und Binimetinib behandelten Patienten berichtet, Grad 3 – 4 Ereignisse zeigten sich bei 1,9 % (7/372) der Patienten. Nierenversagen war generell nach einer Unterbrechung der Behandlung, einer Rehydratation bzw. nach Anwendung anderer allgemein unterstützender Maßnahmen reversibel.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab
Bei 2,8 % (6/216) der Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, wurde ein Anstieg des Kreatininspiegels im Blut festgestellt. Mit Ausnahme eines Grad-4-Ereignisses waren alle Ereignisse leicht ausgeprägt. Ereignisse mit Nierenversagen wiesen Grad 3 oder 4 auf und wurden bei 1,9 % (4/216) der Patienten als akute Nierenschädigung und bei 0,5 % (1/216) als Nierenversagen gemeldet.
Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX
Bei der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde eine Erhöhung des Kreatininspiegels im Blut bei 3,9 % (10/259) der Patienten berichtet. Alle Ereignisse waren entweder Grad 1 (2,7 % (7/259) der Patienten) oder Grad 2 (1,2 % (3/259) der Patienten).
Nierenversagen, einschließlich akuter Nierenschädigung und Niereninsuffizienz, wurde bei 3,5 % (9/259) der Patienten berichtet (Ereignisse Grad 3 bei 1,2 % der Patienten und Ereignisse Grad 4 bei 0,4 % der Patienten). Ereignisse mit Nierenversagen führten bei 2,7 % der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder -reduktionen und sind in 90 %

der Fälle wieder abgeklungen. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.

Abnormale Leberwerte

Melanom und NSCLC

Die Häufigkeiten der in der Combo-450-ISP festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgeführt:

- Anstieg der Transaminasen: 16,4 % (61/372) insgesamt – 6,5 % (24/372) Grad 3
- Anstieg der GGT: 11,3 % (42/372) insgesamt – 6,7 % (25/372) Grad 3 – 4

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, betrugen die Häufigkeiten der abnormalen Leberwerte:

- Anstieg der Transaminasen: 13,2 % (34/257) insgesamt – 5,4 % (14/257) Grad 3 – 4
- Anstieg der GGT: 14,0 % (36/257) insgesamt – 4,7 % (12/257) Grad 3 – 4

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab

Bei den mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelten Patienten betrug die Häufigkeit erhöhter Transaminasewerte 8,8 % (19/216), mit Grad 3 bei 1,4 % (3/216) der Patienten.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde eine Erhöhung der Transaminasenwerte bei 17,0 % (44/259) der Patienten berichtet, Ereignisse vom Grad 3 traten bei 1,5 % (4/259) der Patienten auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde bei 41,7 % (155/372) der Patienten eine Diarrhoe beobachtet. Bei 3,8 % (14/372) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 – 4 Ereignis. Bei 0,8 % der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 8,1 % zu einer Behandlungsunterbrechung oder zu einer Dosisanpassung.

Obstipation trat bei 24,7 % (92/372) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Abdominalschmerzen wurden bei 28,5 % (106/372) der Patienten beobachtet. Bei 2,2 % (8/372) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 46,0 % (171/372) der Patienten auf und wurde bei 3,0 % (11/372) der Patienten als Grad 3 eingestuft. Erbrechen trat bei 31,2 % (116/372) der Patienten auf und wurde bei 1,9 % (7/372) als Grad 3 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde Übelkeit bei 27,2 % (70/257) der Patienten beobachtet, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 1,6 % (4/257). Erbrechen trat bei 15,2 % (39/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 0,4 % (1/257). Diarrhoe trat bei 28,4 % (73/257) der Patienten auf Grad 3 Ereignisse wurden bei 1,6 % (4/257) der Patienten beobachtet.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab

Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, wurde bei 38,4 % (83/216) der Patienten Diarrhoe beobachtet. Bei 2,8 % (6/216) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 – 4 Ereignis. Diarrhoe führte bei 0,5 % (1/216) der Patienten zum Behandlungsabbruch und bei 3,7 % (8/216) der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung.

Abdominalschmerzen wurden bei 36,6 % (79/216) der Patienten berichtet. Bei 5,1 % (11/216) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 38,0 % (82/216) der Patienten auf und wurde bei 0,5 % (1/216) der Patienten als Grad 3 eingestuft. Erbrechen trat bei 27,3 % (59/216) der Patienten auf, wobei Grad 3 bei 1,4 % (3/216) der Patienten berichtet wurde. Obstipation trat bei 18,1 % (39/216) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden in der Regel mit Standardtherapien behandelt.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde bei 41,3 % (107/259) der Patienten Diarrhoe beobachtet und diese war bei 1,9 % (5/259) der Patienten Grad 3. Diarrhoe führte bei 1,2 % (3/259) der Patienten zum Therapieabbruch und bei 8,9 % (23/259) der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassungen.

Abdominalschmerzen wurden bei 32,8 % (85/259) der Patienten berichtet und waren bei 5,4 % (14/259) der Patienten Grad 3. Übelkeit trat bei 56,0 % (145/259) der Patienten auf, und wurde bei 2,7 % (7/259) der Patienten Grad 3 eingestuft. Erbrechen wurde bei 36,7 % (95/259) der Patienten berichtet, mit Grad-3-Ereignissen bei 3,9 % (10/259) der Patienten. Obstipation trat bei 27,0 % (70/259) der Patienten auf, mit Grad-3-Ereignissen bei 0,4 % (1/259) der Patienten.

Gastrointestinale Störungen wurden in der Regel mit einer Standardtherapie behandelt.

Anämie

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP wurde bei 23,1 % (86/372) der Patienten eine Anämie festgestellt; 7,0 % (26/372) der Patienten hatten Grad 3 – 4 Ereignisse. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 3,2 % (12/372) war eine Behandlungsunterbrechung oder eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population wurde eine Anämie bei 43,6 % (113/259) der Patienten berichtet; 14,3 % (37/259) der Patienten hatten ein Grad 3 Ereignis. Anämie führte bei 2,3 % (6/259) der Patienten zum Therapieabbruch und bei 13,9 % (36/259) der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassungen.

Kopfschmerzen

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP traten Kopfschmerzen bei 18,8 % (70/372) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,1 % (4/372).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt, 0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab

Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, traten bei 20,4 % (44/216) der Patienten Kopfschmerzen auf und entsprachen Grad 1 oder 2.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population traten Kopfschmerzen bei 15,1 % (39/259) der Patienten auf; 0,4 % (1/259) der Fälle wurden als Grad 3 berichtet. Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen waren bei 0,4 % (1/259) der Patienten erforderlich. Es wurde kein Therapieabbruch berichtet.

Fatigue

Melanom und NSCLC

In der Combo-450-ISP trat bei 48,1 % (179/372) der Patienten eine Fatigue auf, 4,3 % (16/372) der Patienten zeigten ein Grad 3 oder 4 Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab

Bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, trat Fatigue bei 56,9 % (123/216) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 7,9 % (17/216) der Patienten.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population trat Fatigue bei 54,1 % (140/259) der Patienten auf, einschließlich Ereignissen vom Grad 3 bei 6,6 % (17/259) der Patienten. Fatigue führte bei 3,5 % (9/259) der Patienten zum Therapieabbruch und bei 16,6 % (43/259) der Patienten zu Dosisunterbrechungen oder Dosisanpassungen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Melanom und NSCLC

Bei Patienten, die mit der Combo-450-ISP behandelt wurden (n = 372), waren 230 Patienten (61,8 %) jünger als 65 Jahre, 107 Patienten (28,8 %) waren 65 – 74 Jahre alt und 35 Patienten (9,4 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt mit Ausnahme von Durchfall und Juckreiz, die bei älteren Patienten häufiger auftraten.

In der Altersuntergruppe der Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wurden Nebenwirkun-

gen ≥ Grad 3 (62,9 % vs. 47,5 %), Nebenwirkungen (alle Grade), die eine Dosisänderung eines Studienmedikaments erforderten (60,0 % vs. 48,1 %) oder die zum Abbruch der Behandlung führten (25,7 % vs. 7,4 %), häufiger gemeldet als bei Patienten < 75 Jahren. Zu den am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren häufiger auftraten als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren, gehörten Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Anämie.

Kolorektalkarzinom

Kombination von Encorafenib und Cetuximab

Unter den Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab (n = 216) behandelt wurden, waren 134 Patienten (62 %) < 65 Jahre alt, 62 Patienten (28,7 %) waren 65 – 74 Jahre alt und 20 Patienten (9,3 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit größerer Häufigkeit bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren berichtet wurden, waren Fatigue, verminderter Appetit und Blutungen.

Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und FOLFOX

In der gepoolten EC+FOLFOX-Population (n = 259) waren 166 Patienten (64,1 %) < 65 Jahre alt und 93 Patienten (35,9 %) ≥ 65 Jahre alt. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit höherer Inzidenz bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahre berichtet wurden, umfassten Neutropenie, Anämie, Infektionen, Gewichtsabnahme und Hypomagnesiämie.

In der Kolorektalkarzinom-Population konnten, aufgrund der sehr geringen Anzahl behandelter Patienten in der Altersuntergruppe ≥ 75 Jahren, keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten < 75 Jahren festgestellt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Encorafenib-Dosierungen zwischen 600 und 800 mg einmal täglich trat bei 3 von 14 Patienten eine Nierenfunktionsstörung (Hyperkreatinämie Grad 3) auf. Die höchste Dosis wurde infolge eines Dosierungsfehlers bei einem Patienten verabreicht, der einen Tag lang eine Dosis von 600 mg zweimal täglich (Gesamtdosis 1200 mg) einnahm. Die von diesem Patienten berichteten Nebenwirkungen waren folgende Grad 1 Ereignisse: Übelkeit, Erbrechen und verschwommenes Sehen; alle Ereignisse klangen wieder ab.

Behandlung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung.
Da Encorafenib in moderatem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Encorafenib-Überdosierung wahrscheinlich unwirksam. Ein Antidot für Encorafenib ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Encorafenib unterbrochen werden. Insbesondere die Nierenfunktion aber auch andere Nebenwirkungen sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind eine symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EC03

Wirkmechanismus

Encorafenib ist ein potenter, hoch-selektiver, ATP-kompetitiver, niedermolekularer Inhibitor der RAF- Kinase. Die halb-maximale inhibitorische Konzentration (IC_{50}) von Encorafenib gegen BRAF-V600E-, BRAF- und CRAF-Enzyme wurde mit 0,35 nM, 0,47 nM bzw. 0,30 nM bestimmt. Die Dissoziations- Halbwertszeit von Encorafenib betrug > 30 Stunden und führte zu einer verlängerten pERK-Hemmung. Encorafenib unterdrückt den RAF/MEK/ERK-Signalweg in Tumorzellen, die verschiedene Mutationsformen der BRAF-Kinase (V600E, D und K) exprimieren. Encorafenib hemmt *in vitro* und *in vivo* spezifisch das Wachstum von Melanomzellen mit BRAF-V600E-, D- und K-Mutation und das Wachstum von kolorektalen Karzinomzellen mit BRAF-V600E-Mutation.
Encorafenib unterdrückt nicht den RAF/MEK/ERK-Signalweg in Zellen, die den BRAF-Wildtyp exprimieren.

Kombination mit Binimetinib

Encorafenib und Binimetinib (ein MEK-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Binimetinib) hemmen beide den MAP-Kinase-Signalweg, was zu einer höheren Antitumor-Aktivität führt, im Vergleich zur Behandlung mit einem der beiden Arzneimittel allein.

Kombination mit Cetuximab mit oder ohne FOLFOX

Die Reaktivierung von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) unter Umgehung der Signaltransduktion über BRAF wurde als einer der Hauptmechanismen der Resistenz des BRAF-mutierten CRC gegenüber RAF-Inhibitoren identifiziert. Kombinationen aus einem BRAF-Inhibitor (*z. B*. Encorafenib) und gegen EGFR gerichteten Wirkstoffen (*z. B*. Cetuximab) haben in präklinischen Modellen eine verbesserte Antitumor-Wirksamkeit gezeigt. Die Zugabe eines zytostatischen Wirkstoffs, z. B. 5-Fluorouracil, und eines zytotoxischen Wirkstoffs, z. B. Oxaliplatin, hat in klinischen Studien gezeigt, dass diese die anti-tumorale Wirksamkeit verbessert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), Wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III- Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay festgestellt wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.

Studie CMEK162B2301, Teil 1

Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Encorafenib 450 mg oral einmal täglich plus Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo-450, n = 192), Encorafenib 300 mg oral einmal täglich (Enco-300, n = 194) oder Vemurafenib 960 mg oral zweimal täglich (im Weiteren bezeichnet als Vem, n = 191). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadium (IIIB, IIIC, IVM1a oder IVM1b vs. IVM1c) und Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (0 vs. 1) sowie nach vorheriger Immuntherapie der nicht-resezierbaren oder metastasierten Erkrankung (Ja vs. Nein) stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Combo-450 im Vergleich zu Vemurafenib. Die Beurteilung des PFS durch die Prüfärzte (Prüfarztbewertung) stellte eine unterstützende Analyse dar. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt war das PFS unter Combo-450 verglichen mit Enco-300.
Weitere sekundäre Wirksamkeitsvergleiche zwischen Combo-450 und Vemurafenib bzw. Enco-300 umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) und die Krankheitskontrollrate (DCR), beurteilt durch das BIRC und auf Basis der Prüfarztbewertung.

Das mediane Alter der Patienten betrug 56 Jahre (Spanne: 20 – 89), 58 % waren männlich, 90 % waren kaukasischer Abstammung und bei 72 % lag ein ECOG-PS-Ausgangswert von 0 vor. Die meisten Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung (95 %) und befanden sich im Stadium IVM1c (64 %); 27 % der Patienten wiesen erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase)-Ausgangswerte im Serum auf. Bei 45 % waren in den Ausgangsuntersuchungen mindestens

3 Organe vom Tumor befallen und bei 3,5 % lagen Hirnmetastasen vor. 27 (5 %) der Patienten hatten zuvor Checkpoint-Inhibitoren (Anti- PD1/PDL1 oder Ipilimumab) erhalten [8 (4 %) der Patienten im Combo-450-Arm, 7 (4 %) der Patienten im Vemurafenib-Arm, 12 (6 %) der Patienten im Enco-300-Arm], darunter 22 Patienten in der metastasierten Situation (6 Patienten im Combo-450-Arm; 5 Patienten im Vemurafenib-Arm; 11 Patienten im Enco-300-Arm) und 5 Patienten in der adjuvanten Situation (2 Patienten im Combo-450-Arm; 2 Patienten im Vemurafenib-Arm; 1 Patient im Enco-300-Arm).

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,7 Monate im Combo-450-Arm, 7,1 Monate bei den mit Enco-300 behandelten Patienten und 6,2 Monate bei den mit Vemurafenib behandelten Patienten. Die mediane relative Dosisintensität (RDI) betrug im Combo-450-Arm 100 % für Encorafenib und 99,6 % für Binimetinib; die mediane RDI für Enco-300 betrug 86,2 % und für Vemurafenib 94,5 %.

In Teil 1 der Studie CMEK162B2301 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten unter Combo-450 gegenüber Patienten unter Vemurafenib nachgewiesen. In Tabelle 6 sind das PFS und andere Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der zentralen Datenauswertung durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Komitee zusammengefasst.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der Prüfarztbewertung stimmten mit der unabhängigen zentralen Bewertung überein. In unstratifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich Punktschätzer zugunsten von Combo-450, einschließlich der Subgruppen bezüglich LDH-Ausgangswert, ECOG-PS und AJCC-Stadium.

Siehe Tabelle 6

Lebensqualität (QoL) (Cutoff-Datum: 19. Mai 2016)

Zur Erfassung von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO) in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, Melanom-Symptome und behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden folgende Fragebögen herangezogen: FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma), EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's Core Quality of Life Questionnaire) und EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level). Die definitive Verschlechterung um 10 % in Bezug auf die Fragebögen FACT-M und EORTC QLQ-C30 war bei Patienten im Combo-450-Arm relativ zu den anderen Behandlungen signifikant verzögert. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im FACT-M-Score wurde im Combo-450-Arm nicht erreicht; im Vemurafenib-Arm betrug sie 22,1 Monate (95 %-KI: 15,2; nicht abschätzbar) mit einer HR für den Unterschied von 0,46 (95 %-KI: 0,29; 0,72). Eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im EORTC QLQ-C30-Score ergab vergleichbare Resultate.
Patienten unter Combo-450 berichteten bezüglich des EQ-5D-5L-Index-Score bei allen Visiten entweder keine Veränderung oder eine leichte Verbesserung der mittleren Differenz gegenüber dem Ausgangswert, während Patienten unter Vemurafenib oder Encorafenib bei allen Visiten eine Verschlechterung verzeichneten (mit statistisch signifikanten Unterschieden). Eine Bewertung der Score-Änderung im Zeitverlauf ergab denselben Trend für EORTC QLQ-C30 und bei allen Visiten für FACT-M.

Tabelle 6: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und bestätigten Gesamtansprechen (Unabhängige zentrale Bewertung)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo-450)	Encorafenib n = 194 (Enco-300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Cutoff-Datum: 19. Mai 2016			
PFS (Primäranalyse)			
Anzahl der Ereignisse (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test)[b]	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR[a] (95 %-KI) (vs. Enco-300) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test)[b]	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bestätigtes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 %-KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Dauer des Ansprechens			
Median, Monate (95 %-KI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; DCR = Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gilt nur für Patienten ohne Zielläsion, bei denen keine CR erreicht wurde oder PD vorliegt); HR = Hazard Ratio; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; Vem = Vemurafenib.

[a] Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazardmodell nach Cox

[b] Log-Rank p-Wert (2-seitig)

Studie CMEK162B2301, Teil 2

Teil 2 der Studie CMEK162B2301 diente der Beurteilung des Beitrags von Binimetinib zur Kombination Encorafenib und Binimetinib. Das PFS für Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo-300, n = 258) wurde mit dem PFS für Enco-300 (n = 280, darunter 194 Patienten aus Teil 1 und 86 Patienten aus Teil 2) verglichen. Der Patienteneinschluss in Teil 2 begann, nachdem alle Teil-1-Patienten randomisiert waren.

Abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie CMEK162B2301, Teile 1 und 2 (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse stimmte mit den Ergebnissen der Zwischenanalyse überein und zeigte einen OS-Vorteil von Combo 450 gegenüber Vemurafenib (HR 0,67 [95 % KI:0,53; 0,84] mit einem medianen OS von 33,6 Monaten gegenüber 16,9 Monaten). Die PFS- und ORR-Ergebnisse (gemäß BIRC) bestätigten ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Combo 450, mit einem um 7,6 Monate längeren medianen PFS im Combo 450-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm (siehe alle detaillierten endgültigen Wirksamkeitsergebnisse in Tabelle 7 und Abbildungen 1 und 2 unten).

Darüber hinaus zeigte die abschließende Analyse von Teil 2 einen numerischen Unterschied beim OS für Combo 300 (Teil 2) gegenüber der Monotherapie mit Enco 300 (Teil 1 + 2) (HR 0,89 [95 % KI: 0,72;1,09] mit einem medianen OS von 27,1 Monaten [95 % KI: 21,6; 33,3] gegenüber 22,7 Monaten [95 % CI:19,3; 29,3]). Das mediane PFS blieb in der Combo 300 (Teil 2)-Gruppe länger als in der Enco 300 (Teil 1 + 2)-Gruppe mit einem geschätzten medianen PFS von 12,9 Monaten (95 % KI: 10,9; 14,9) bzw. 9,2 Monaten (95 % KI: 7,4; 11,1). Die bestätigte ORR (gemäß BIRC) betrug 67,8 % (95 % KI: 61,8; 73,5) bzw. 51,4 % (95 % KI: 45,4; 57,4) in den Studienarmen Combo 300 (Teil 2) und Enco 300 (Teil 1 + 2). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der Bewertung durch die Prüfärzte beobachtet.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 14 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 15

Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation – Encorafenib in Kombination mit Cetuximab – Studie ARRAY-818-302

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab wurde im Rahmen einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Studie (ARRAY 818-302 BEACON CRC) untersucht. In die Studie wurden Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzi-

Tabelle 7: Studie CMEK162B2301: Finale Ergebnisse zu PFS, OS und bestätigter ORR (Stichtag: 31. März 2023)

	Encorafenib + Binimetinib N = 192 (Combo 450)	**Encorafenib N = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib N = 191 (Vem)**
Finale Analyse, Cutoff-Datum: 31. März 2023			
PFS (gemäß BIRC)			
Anzahl der Ereignisse (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Median[a], Monate (95 % KI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR[c] (95 % KI) (vs Vem) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0;0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR[c] (95 % KI) (vs Enco 300) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Anzahl der Ereignisse (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Median[a], Monate (95 % KI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
9-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR[c] (95 % KI) (vs Vem) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0.0063	
HR[c] (95 % KI) (vs Enco 300) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (gemäß BIRC)			
Bestätigtes ORR[d], n (%) (95 % KI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR[d], n (%) (95 % KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Dauer des Ansprechens (gemäß BIRC)			
Median[a], Monate (95 % KI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; DCR = Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR = Hazard-Ratio; ORR = objektive Ansprechrate (CR+PR) ; PR und CR sind durch wiederholte Untersuchungen bestätigt, die mindestens 4 Wochen nach der ersten Erfüllung der Kriterien für ein Ansprechen durchgeführt wurden.

[a] Der Median (Zeit bis zum Ereignis) und seine 95 %-KI werden durch Kaplan-Meier-Schätzung mit der Brookmeyer & Crowley-Methode ermittelt.

[b] Überlebenswahrscheinlichkeit (erhalten aus den Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen, Greenwood-Formel für KIs verwendet).

[c] Sowohl der Log-Rank-Test als auch das Cox-PH-Modell sind nach IVRS-AJCC-Stadium und ECOG-Leistungsstatus stratifiziert.

[d] geschätzte 95 %-KI werden mit der exakten Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

* nominaler p-Wert

nom mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression nach ein oder zwei Vortherapien aufwiesen. Die eingeschlossenen Patienten waren gemäß lokaler Zulassung bezüglich des RAS-Tumorstatus für die Behandlung mit Cetuximab geeignet. Eine Vorbehandlung mit RAF-, MEK- oder EGFR-Inhibitoren war nicht zulässig. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), der früheren Anwendung von Irinotecan und der Herkunft von Cetuximab.

Insgesamt wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Cetuximab in einer Dosierung gemäß Fachinformation (n = 220) oder Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich und Cetuximab in einer Dosierung gemäß Fachinformation (n = 224) oder eine Kontrolltherapie (Irinotecan plus Cetuximab oder Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) plus Cetuximab, n = 221). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgesetzt.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) sowie die Gesamtansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung durch einen verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) im Vergleich von Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab versus Kontrollbehandlung. Weitere Wirksamkeitsparameter sind nachstehend in Tabelle 8 zusammengefasst.

Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre (Spanne: 26–91), 47 % waren männlich und 83 % gehörten der weißen Bevölkerungsgruppe an. 51 % der Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen ECOG-PS von 0 auf und 51 % waren mit Irinotecan vorbehandelt. Bei 46,8 % der Patienten waren zu Beginn der Studie 3 Organe vom Tumor befallen.
Die mediane Expositionsdauer betrug 3,2 Monate bei den Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, und 1,4 Monate bei den mit Irinotecan/Cetuximab oder FOLFIRI/Cetuximab behandelten Patienten (Kontrollarm). Bei Patienten, die mit der Kombination Encorafenib 300 mg und Cetuximab behandelt wurden, betrug die mediane relative Dosisintensität (RDI) 98 % für Encorafenib und 93,5 % für Cetuximab. In der Kontrollgruppe betrug die mediane RDI 85,4 % für Cetuximab, 75,7 % für Irinotecan; in der Untergruppe der Patienten, die Folinsäure und 5-FU erhielten, lag die mediane RDI bei 75,2 % bzw. 75 %.

Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab bewirkte im Vergleich zur Kontrolltherapie eine signifikante Verbesserung des OS, der ORR und des PFS. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 3 zusammengefasst.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der Prüfarztbewertung stimmten mit der unabhängigen zentralen Bewertung überein.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 15 und Abbildung 3 auf Seite 16

Abbildung 1: Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-Kurven des PFS nach BIRC (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

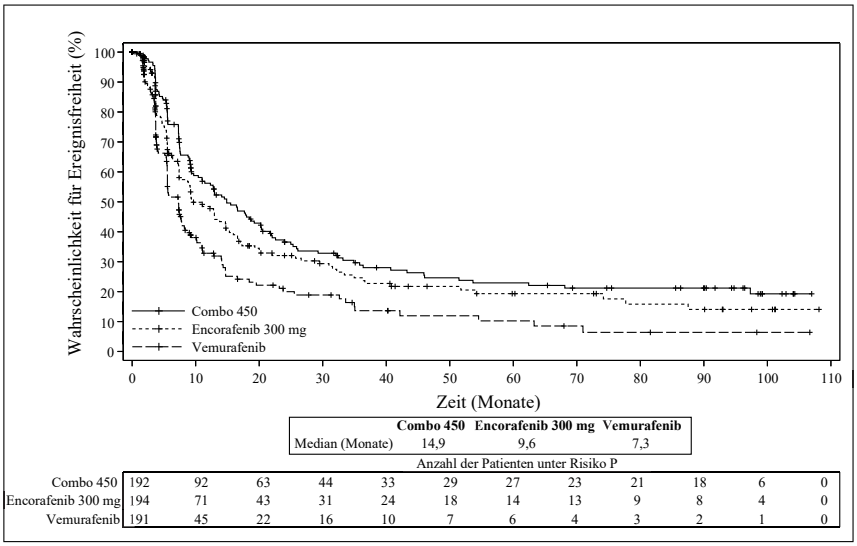


Abbildung 2: Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-Kurven des OS (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

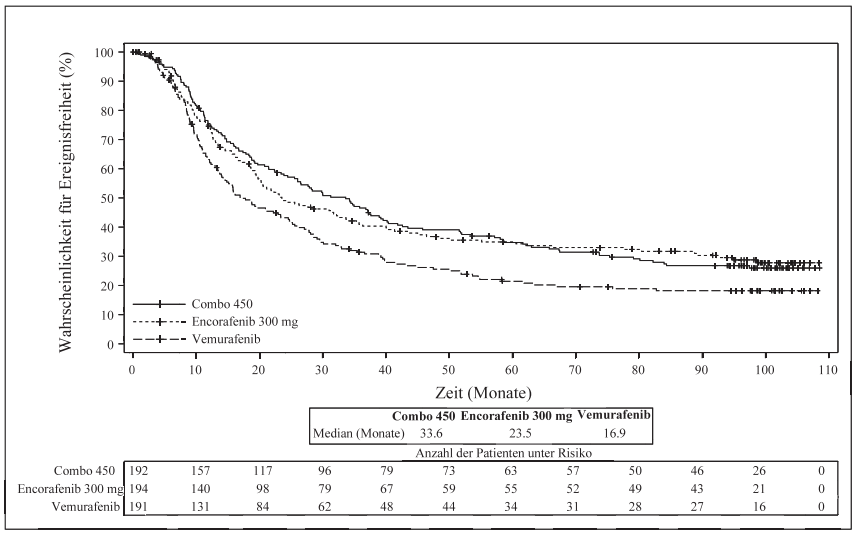


Tabelle 8: Studie ARRAY-818-302: Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Encorafenib + Cetuximab	**Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab (Kontrolle)**
Cutoff-Datum: 11. Februar 2019 (Primäranalyse)		
OS		
Anzahl Patienten[a]	220	221
Anzahl Ereignisse (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Median, Monate (95 %-KI)	8,4 (7,5; 11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 %-KI)[b,c] (vs. Kontrolle) p-Wert[b,c]	0,60 (0,41; 0,88) 0,0002	
Mediane Dauer der Nachbeobachtung, Monate (95 %-KI)	7,6 (6,4; 9,2)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (gemäß BIRC)		
Anzahl Patienten[e]	113	107
ORR n (%) (95 %-KI)[f]	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-Wert[b,d,g]	< 0,0001	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 16

BRAF-V600E-mutiertes metastasiertes Kolorektalkarzinom – Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX – Studie C4221015

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 in der Erstlinienbehandlung wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie (Studie C4221015, BREAKWATER) untersucht. Geeignete Patienten mussten ein MSS/pMMR aufweisen (außer Patienten mit bestätigtem dMMR- oder MSI-H-Status, die keine Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten können), RAS-Wildtyp und ein BRAF-V600E-mutiertes metastasiertes Kolorektalkarzinom, das zuvor nicht behandelt worden war. Die vorherige Behandlung mit BRAF-Inhibitoren oder EGFR-Inhibitoren war untersagt. Die Randomisierung wurde nach dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status und der geographischen Region stratifiziert.

Insgesamt wurden 637 Patienten randomisiert (1:1:1) und erhielten entweder Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Cetuximab alle 2 Wochen gemäß der zugelassenen Fachinformation (n = 158 –für diesen Arm wurde die Rekrutierung im Verlauf der Studie beendet), oder Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin) gemäß den jeweiligen zugelassenen Fachinformationen (n = 236), oder eine Kontrolltherapie (mFOLFOX6, FOLFOXIRI oder CAPOX jeweils mit oder ohne Bevacizumab, n = 243). Die Behandlung wurde bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR), beurteilt durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Prüfungskomitee (BIRC), wobei Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 mit der Kontrollgruppe verglichen wurde. Zentraler sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 unten zusammengefasst.

Das mediane Alter der mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 behandelten Patienten betrug 61 Jahre (Bereich 24–84); 50 % waren männlich und 59 % waren weiß. Bei 54 % der Patienten lag zu Studienbeginn ein ECOG-Performance-Status von 0 vor und bei 48 % der Patienten waren zum Studienbeginn mindestens drei Organe tumorinvolviert.

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,5 Monate bei den mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 behandelten Patienten und 6,0 Monate in der Kontrollgruppe (mFOLFOX6, FOLFOXIRI oder CAPOX jeweils mit oder ohne Bevacizumab). Bei Patienten, die mit der Kombination Encorafenib 300 mg plus Cetuximab und mFOLFOX6 behandelt wurden, betrug die mediane relative Dosisintensität (RDI) 90 % für Encorafenib, 93 % für Cetuximab, 80 % für Fluorouracil, 93 % für Folinsäure und 83 % für Oxaliplatin.

Fortsetzung der Tabelle

	Encorafenib + Cetuximab	Irinotecan + Cetuximab oder FOLFIRI + Cetuximab (Kontrolle)
PFS (gemäß BIRC)		
Anzahl Patienten[a]	220	221
Anzahl Ereignisse (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, Monate (95 %-KI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % KI)[b,c] p-Wert[b,d]	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Aktualisierte Analyse, Cutoff-Datum: 15. August 2019		
OS		
Anzahl Patienten[a]	220	221
Anzahl Ereignisse (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, Monate (95 %-KI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 %-KI)[b] (vs. Kontrolle) p-Wert[b,d,h]	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Mediane Dauer der Nachbeobachtung, Monate (95 %-KI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
PFS (gemäß BIRC)		
Anzahl Patienten[a]	220	221
Anzahl Ereignisse (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Median, Monate (95 %-KI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 %-KI)[b] p-Wert[b,d,h]	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; ORR = Gesamtansprechrate; OS = Gesamtüberleben

[a] Randomisiert Phase III, Full Analysis Set

[b] Stratifiziert nach ECOG-PS, Herkunft von Cetuximab und vorheriger Anwendung von Irinotecan zum Zeitpunkt der Randomisierung

[c] Wiederholtes KI basierend auf Lan DeMets O'Brien-Fleming-Grenzen in Verbindung mit dem beobachteten Informationsanteil bei Zwischenanalyse

[d] einseitig

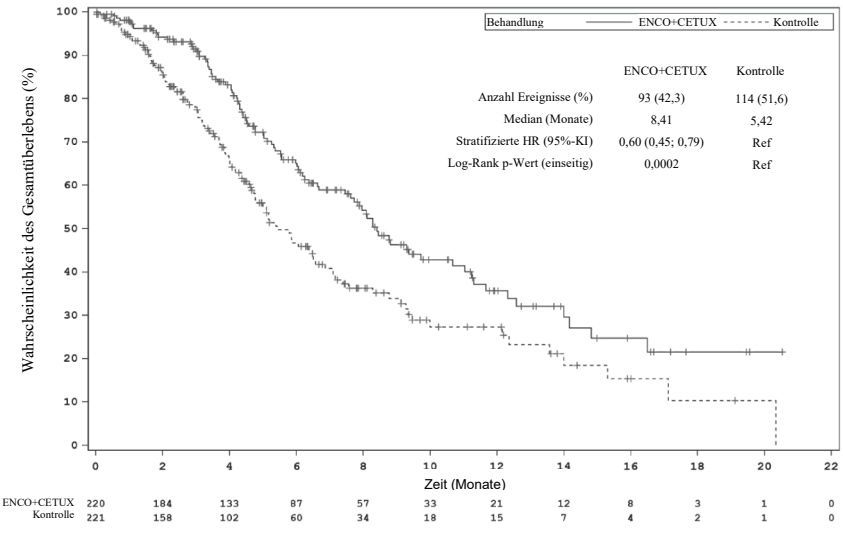
[e] In den ersten 331 randomisierten Patienten

[f] Methode nach Clopper-Pearson

[g] Cochran-Mantel-Haenszel-Test

[h] Nominaler p-Wert

Abbildung 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens (Cutoff-Datum: 11. Februar 2019)



Encorafenib 300 mg in Kombination mit Cetuximab und mFOLFOX6 zeigte im Vergleich zur Kontrolle eine statistisch signifikante Verbesserung von PFS, ORR und OS. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 und Abbildung 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9 und Abbildung 4 auf Seite 17

BRAF-V600E-mutiertes fortgeschrittenes nicht-kleinzellige Lungenkarzinom – Studie ARRAY-818-202

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde in einer offenen, multizentrischen, nicht vergleichenden Phase-II-Studie untersucht (Studie ARRAY-818-202, PHAROS). Die Patienten mussten ein histologisch bestätigtes metastasiertes NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation, einen ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und eine messbare Erkrankung aufweisen. Die Patienten hatten 0 oder 1 vorherige systemische Therapie in der metastasierten Situation erhalten. Die vorherige Anwendung von BRAF-Inhibitoren oder MEK-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Patienten wurden auf der Grundlage der Bestimmung einer BRAF-V600E-Mutation in Tumorgewebe oder Blut (z. B. ctDNA-Gentest) durch ein lokales Labor eingeschlossen. Die zentrale Bestätigung des BRAF-V600E-Mutationsstatus (d. h. jede Kurzvariante mit Proteineffekt V600E) wurde an archiviertem oder frischem Tumorgewebe durchgeführt, das bei der Aufnahme in die Studie entnommen wurde, und erfolgte mit dem FoundationOne CDx – F1CDx (Gewebe)-Test.

Die analytische Sensitivität wurde durch die Studie zur Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für F1CDx unter Verwendung der Hit-Rate-Methode (definiert als die niedrigste Stufe mit einer Erkennungsrate von ≥ 95 %) bewertet, indem die Variantenallelhäufigkeit (VAF) für kurze Varianten ausgewertet wurde. Für F1CDx wurde der mediane LoD für Substitutionen auf 3,2 % VAF festgelegt.

Insgesamt wurden 98 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Encorafenib 450 mg oral einmal täglich und Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich behandelt. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) und wurde gemäß RECIST v1.1 von einem unabhängigen radiologischen Gutachter (IRR) bewertet. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Dauer des Ansprechens (DoR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das PFS und das OS. Die Ergebnisse der primären Analyse mit 18,2 Monaten für therapienaive und 12,8 Monaten für vorbehandelte Patienten werden im Folgenden vorgestellt.

Von den 98 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren 59 (60,2 %) therapienaiv. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 70 Jahren (47 – 86), 53 % waren weiblich, 88 % waren weiß und 30 % hatten nie geraucht. 74 % hatten zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 1 (67,8 % der Teilnehmer in der Gruppe

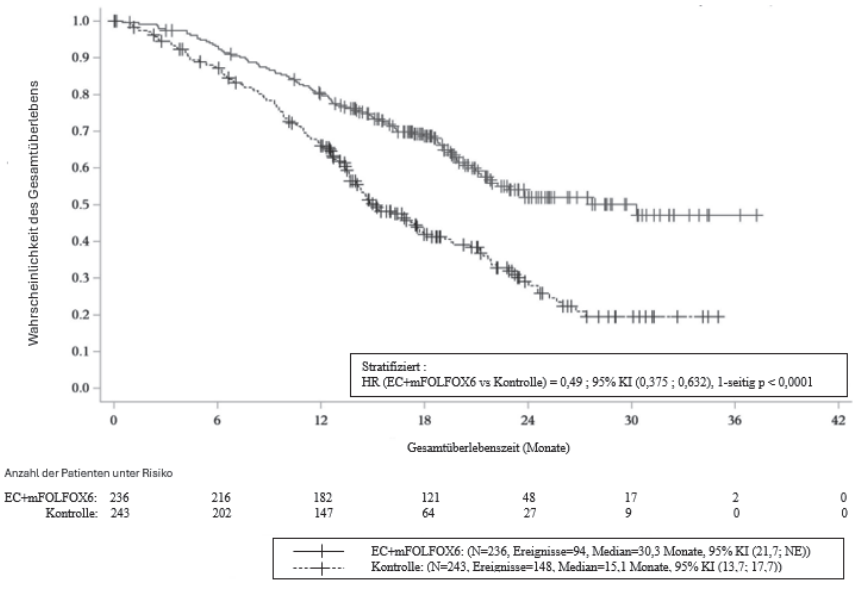
Tabelle 9: Studie C4221015: Wirksamkeitsergebnisse

	Encorafenib zusammen mit Cetuximab und mFOLFOX6	mFOLFOX6, FOLFOXIRI oder CAPOX jeweils mit oder ohne Bevacizumab (Kontrolle)
Cutoff-Datum: 22. Dezember 2023 (ORR Primäranalyse)		
ORR (gemäß BIRC)		
Anzahl Patienten[a]	110	110
ORR n (%) (95 % KI)	67 (60,9) (51,6; 69,5)	44 (40,0) (31,3; 49,3)
P-Wert[b,c,d]	0,0008	
Cutoff-Datum: 06. Januar 2025 (PFS Primäranalyse)		
PFS (gemäß BIRC)		
Anzahl Patienten[e]	236	243
Anzahl Ereignisse (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
Median PFS, Monate (95 % KI)	12,8 (11,2; 15,9)	7,1 (6,8; 8,5)
HR (95 % KI)[c, f] P-Wert[d,g]	0,53 (0,41; 0,68) < 0,0001	
OS		
Anzahl Patienten[e]	236	243
Anzahl Ereignisse (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
Median OS, Monate (95 % KI)	30,3 (21,7; NE)	15,1 (13,7; 17,7)
HR (95 % KI)[c, f] p-Wert[d,g]	0,49 (0,38; 0,63) < 0,0001	
Mediane Dauer der Nachbeobachtung, Monate (95 % KI)	21,8 (20,4; 23,4)	22,2 (18,9; 23,5)

[a] ORR Subset des Full Analysis Set
[b] p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test
[c] Stratifiziert nach ECOG-PS bei Randomisierung und geografischer Region bei Randomisierung
[d] einseitig
[e] Randomisierte Phase-3-Studie, Full Analysis Set
[f] Hazard Ratio basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell; unter der Annahme proportionaler Hazards bedeutet Hazard Ratio < 1 eine Reduktion der Hazard-Rate zugunsten von EC + mFOLFOX6 im Vergleich zur Kontrolle
[g] p-Wert aus dem Log-Rank-Test

BIRC = verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; KI = Konfidenzinterval; HR = Hazard ratio; NE = nicht abschätzbar; ORR = Gesamtansprechrate; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben

Abbildung 4: Studie C4221015: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Cutoff-Datum: 06. Januar 2025)



der therapienaiven Patienten und 82,1 % in der Gruppe der bereits behandelten Patienten hatten zu Beginn der Studie einen PS 1). Alle Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, von denen 8 % bei Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen und 97 % ein Adenokarzinom hatten.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse betrug die mediane Dauer der Exposition 15,1 Monate bei therapienaiven Patienten und 5,4 Monate bei zuvor behandelten Patienten. In der Gesamtpopulation betrug die mediane relative Dosisintensität (RDI) 99,2 % für Encorafenib und 95,4 % für Binimetinib.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse lag der primäre Endpunkt der IRR-bewerteten ORR in der therapienaiven Population bei 74,6 % (95 %-KI: 61,6; 85,0), einschließlich 9 (15,3 %) CR und 35 (59,3 %) PR.
Die ORR nach IRR in der zuvor behandelten Population betrug 46,2 % (95 % KI: 30,1; 62,8), darunter 4 (10,3 %) CR und 14 (35,9 %) PR.

Die aktualisierten Ergebnisse mit einer zusätzlichen 10-monatigen Nachbeobachtungszeit (mediane Dauer der Exposition von 16,3 Monaten bei nicht behandelten Patienten und 5,5 Monaten bei zuvor behandelten Patienten) sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 18

Kardiale Elektrophysiologie
In der Sicherheitsanalyse der gepoolten Studien betrug die Häufigkeit einer neu auftretenden QTcF-Verlängerung > 500 ms 1,1 % (4/363) in der Combo-450-ISP (n = 372) und 2,5 % (5/203) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe von Patienten mit Melanomen. Eine QTcF-Verlängerung um > 60 ms im Vergleich zu Werten vor Behandlungsbeginn wurde bei 6,0 % (22/364) der Patienten in der Combo-450-ISP und bei 3,4 % (7/204) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der Sicherheitsanalyse auf Basis des Safety Sets der Phase-III-Studie zum Kolorektalkarzinom für Patienten mit vorausgegangener systemischer Therapie (ARRAY-818-302) betrug die Häufigkeit neu aufgetretener QTcF-Verlängerungen > 500 ms bzw. von QTcF-Verlängerungen um > 60 ms im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn 2,8 % (6/216) bzw. 8,8 % (19/216) bei den Patienten des Encorafenib+Cetuximab-Armes (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der Sicherheitsanalyse der gepoolten EC+FOLFOX-Population (Studie C4221015, BREAKWATER) betrug die Inzidenz einer neuaufgetretenen QTcF-Verlängerung > 500 ms 4 % (10/253) in der Safety-Population der Erstlinien-CRC-Indikation. Eine QTcF-Verlängerung um > 60 ms gegenüber dem Vorbehandlungswert wurde bei 11 % (29/253) der Patienten beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Encorafenib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen beim Kolorektalkarzinom und Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. In-

Tabelle 10: Studie ARRAY-818-202: Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Encorafenib mit Binimetinib	
	Therapienaiv (N = 59)	**Zuvor behandelt (N = 39)**
ORR gemäß IRR		
ORR, % (95 % CI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR gemäß IRR	N = 44	N = 18
Mediane DoR, Monate (95 % CI)	40,0 (23,1; NE)*	16,7 (7,4; NE)*
% mit DoR ≥ 12 Monate	64 %	44 %

* Die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse, bei der neben Progression und Tod auch eine neue Krebstherapie als Ereignis berücksichtigt wurde, betragen 23,1 Monate bei therapienaiven Patienten (14,8; NE) und 12,0 Monate (6,3; NE) bei bereits behandelten Patienten.

N = Anzahl der Patienten; ORR = Objektive Ansprechrate; CI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; DoR = Dauer des Ansprechens; IRR = Unabhängige radiologische Untersuchung; NE = nicht abschätzbar

formationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde in gesunden Probanden sowie in Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Nach Einzel- und Mehrfachgabe verhält sich die Pharmakokinetik von Encorafenib in etwa dosislinear. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wurden Steady-State-Bedingungen innerhalb von 15 Tagen erreicht. Das Akkumulationsverhältnis von ca. 0,5 ist wahrscheinlich auf eine Autoinduktion von CYP3A4 zurückzuführen. Die interindividuelle Variabilität (CV %) der AUC reicht von 12,3 % bis 68,9 %.

Resorption

Nach Einnahme wird Encorafenib rasch mit einer medianen T_{max} von 1,5 bis 2 Stunden resorbiert. Nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib wurden bei gesunden Probanden mindestens 86 % der Encorafenib-Dosis resorbiert. Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Encorafenib zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit sank C_{max} um 36 %, die AUC blieb jedoch unverändert. Eine Wechselwirkungsstudie in gesunden Probanden hat gezeigt, dass sich das Ausmaß der Encorafenib-Exposition in Anwesenheit eines Wirkstoffs zur Änderung des Magen-pH-Werts (Rabeprazol) nicht verändert.

Verteilung

Encorafenib bindet *in vitro* in moderatem Ausmaß (86,1 %) an humane Plasmaproteine. Bei gesunden Probanden betrug nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib das mittlere (SD) Blut-/Plasma-Konzentrationsverhältnis 0,58 (0,02) und das mittlere (CV%) scheinbare Verteilungsvolumen (Vz/F) von Encorafenib 226 l (32,7 %).

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib festgestellt, dass die Clearance von Encorafenib hauptsächlich durch Metabolisierung erfolgt (ca. 88 % der wiedergefundenen radioaktiven Dosis). Encorafenib wurde vorwiegend über N-Dealkylierung metabolisiert. Andere wichtige Abbauprozesse waren Hydroxylierung, Carbamat-Hydrolyse, indirekte Glukuronidierung und Bildung von Glukosekonjugaten.

Elimination

Nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib wurde die Radioaktivität bei gesunden Probanden zu gleichen Teilen über die Fäzes und den Urin ausgeschieden (Mittelwert 47,2 %). Im Urin wurden 1,8 % der Radioaktivität als Encorafenib ausgeschieden. Die mittlere (CV%) scheinbare Clearance (CL/F) von Encorafenib betrug 27,9 l/h (9,15 %). Die mediane (Spanne) terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Encorafenib betrug 6,32 h (3,74 – 8,09 h).

Arzneimittelwechselwirkungen

Zwischen Encorafenib und Cetuximab sowie zwischen Encorafenib und FOLFOX wurden keine Arzneimittelwechselwirkungen nachgewiesen.

Wirkung von CYP-Enzymen auf Encorafenib

Encorafenib wird durch CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. *In vitro* wurde CYP3A4 als wichtigstes Enzym für die totale oxidative Clearance von Encorafenib in humanen Lebermikrosomen bestimmt (~ 83,3 %), gefolgt von CYP2C19 und CYP2D6 (~ 16,0 % bzw. 0,71 %).

Die Auswirkung der gleichzeitigen Verabreichung eines starken CYP3A4-Induktors auf die Encorafenib-Exposition wurde nicht in einer speziellen Studie untersucht. Die wiederholte Verabreichung von Encorafenib 450 mg einmal täglich und Binimetinib 45 mg zweimal täglich bei Melanompatienten zusammen mit Modafinil, einem moderaten CYP3A4-Induktor, verringerte die Steady-State-AUC von Encorafenib um 24 % und die C_{max} um 20 %, verglichen mit Encorafenib allein.

Wirkung von Encorafenib auf CYP-Substrate

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Encorafenib ein relativ stark wirksamer, reversibler Inhibitor von UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4 ist. Encorafenib induzierte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4 in primären humanen Hepatozyten.

Die wiederholte Verabreichung von Encorafenib 450 mg einmal täglich und Binimetinib 45 mg zweimal täglich bei Melanompatienten mit einer Einzeldosis eines CYP-Substratcocktails reduzierte die AUC von Midazolam 2 mg (CYP3A4-Substrat) um 82 % und die C_{max} um 74 %. Sie verringerte die AUC von Omeprazol 20 mg (CYP2C19-Substrat) um 17 % und veränderte die C_{max} nicht und erhöhte die AUC von Koffein 50 mg (CYP1A2-Substrat) um 27 % und die C_{max} um 13 %. Sie verringerte das Verhältnis der Konzentrationen des Losartan-Metaboliten E3174 zu Losartan (CYP2C9-Substrat) im Urin um 28 % und veränderte nicht das Verhältnis der Konzentrationen des Dextromethorphan-Metaboliten (Dextrorphan) zu Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) im Urin. Diese Ergebnisse deuten auf eine starke Induktion von CYP3A4, eine leichte Hemmung von CYP1A2 und keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von CYP2C19 -Substraten hin. Aus den Urinwerten kann nicht endgültig auf die hemmende Wirkung auf CYP2C9 und CYP2D6 geschlossen werden. Für langsame CYP2D6-Metabolisierer liegen keine Daten vor.

Eine Einzeldosis von Encorafenib 450 mg und Binimetinib 45 mg verringerte die AUC und C_{max} von Bupropion 75 mg (CYP2B6-Substrat) um ≤ 25 %. Die wiederholte Verabreichung von Encorafenib 450 mg täglich und Binimetinib 45 mg zweimal täglich verringerte die AUC und C_{max} von Bupropion um ≤ 26 %, und erhöhte die AUC des aktiven Metaboliten Hydroxybupropion um 49 %, was auf eine leichte Induktion hinweist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von UGT1A1-Substraten, die der intestinalen Extraktion unterliegen, ist eine geringe bis moderate Wechselwirkung zu erwarten. Obwohl Binimetinib ein UGT1A1-Substrat ist, erfolgt keine intestinale Extraktion und es ist daher keine Wechselwirkung mit Encorafenib zu erwarten. Darüber hinaus wurden klinisch bei Anwendung von Binimetinib zusammen mit Encorafenib keine Unterschiede in der Exposition festgestellt.

Wirkung von Transportern auf Encorafenib

Encorafenib ist ein Substrat des P-Glykoprotein(P-gp)-Transporters. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung von P-gp zu einem klinisch relevanten Anstieg der Encorafenib-Konzentration führt, da Encorafenib eine hohe intrinsische Permeabilität aufweist. Die Beteiligung mehrerer Aufnahmetransporter-Familien (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 und OATPB1) wurde *in vitro* anhand von relevanten Transporter-Inhibitoren untersucht. Die Daten lassen darauf schließen, dass hepatische Aufnahmetransporter nicht in die Verteilung von Encorafenib in primäre humane Hepatozyten involviert sind.

Wirkung von Encorafenib auf Transporter

Die wiederholte Gabe von Encorafenib 450 mg einmal täglich und Binimetinib 45 mg zweimal täglich zusammen mit einer Einzeldosis Rosuvastatin (ein OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) erhöhte die C_{max} von Rosuvastatin um das 2,7-Fache und die AUC um das 1,6-Fache, was auf eine leichte Hemmung der OATP1B1-, OATP1B3- und/oder BCRP-Transporter hinweist.

In vitro hemmte Encorafenib den hepatischen Transporter OCT1, eine klinische Relevanz dieser Wirkung ist jedoch unwahrscheinlich. Basierend auf *In-vitro*-Studien kann Encorafenib in klinischen Konzentrationen potenziell die renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3 hemmen. Zusätzlich kann Encorafenib in den erwarteten klinischen Konzentrationen P-gp im Darm hemmen.

Besondere Patientengruppen

Alter

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse wurde das Alter als signifikante Kovariate für das Verteilungsvolumen von Encorafenib identifiziert, die Variabilität war jedoch hoch. Angesichts des geringen Ausmaßes dieser Veränderungen und der hohen Variabilität ist dies wahrscheinlich klinisch nicht relevant; Dosisanpassungen für ältere Patienten sind nicht erforderlich.

Es sind keine klinischen Daten zur pädiatrischen Population vorhanden. Das Sicherheitsprofil der pädiatrischen Population ist unbekannt. Bei Jugendlichen mit metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom im Alter von 12 bis < 18 Jahren zeigen populationspharmakokinetische Simulationen, dass die folgenden Dosen und Dosisreduzierungen für das Management von Nebenwirkungen zu einer ähnlichen Plasmaexposition führen wie bei Erwachsenen:

- Bei einem Gewicht von 40 kg und mehr: die Erwachsenendosis von 450 mg q. d. mit den gleichen Dosisreduzierungen: 300 und 225 mg q. d.
- Bei einem Gewicht zwischen 30 und < 40 kg: 300 mg q. d., Dosisreduzierung auf 225 mg q. d. und dann 150 mg q. d.
- Bei einem Gewicht von weniger als 30 kg: 225 mg q. d., Dosisreduzierung auf 150 mg q. d.

Kinder unter 12 Jahren sollten nicht mit Encorafenib behandelt werden.

Geschlecht

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse stellt das Geschlecht keine signifikante Modell-Kovariate für die Clearance oder das Verteilungsvolumen dar. Infolgedessen sind keine wesentlichen Veränderungen der Encorafenib-Exposition aufgrund des Geschlechts zu erwarten.

Körpergewicht

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse ist das Körpergewicht eine signifikante Modell-Kovariate für die Clearance und das Verteilungsvolumen. Angesichts der geringen Veränderung der Clearance und der hohen Variabilität des im Modell vorhergesagten Verteilungsvolumens ist es allerdings unwahrscheinlich, dass das Gewicht einen klinisch relevanten Einfluss auf die Encorafenib-Exposition bei Erwachsenen hat.

Ethnische Zugehörigkeit

Hinsichtlich der PK von Encorafenib bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten. Zur Beurteilung potenzieller Unterschiede in der Encorafenib-Exposition bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten oder Gruppen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Leberfunktionsstörungen

Die Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie zeigen eine um 25 % höhere Encorafenib- Exposition bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion. Daraus resultiert ein 55%-iger Anstieg der Exposition mit ungebundenem Encorafenib.

Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde nicht bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) bis schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung untersucht. Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und eliminiert wird, kann die Exposition bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung, basierend auf PBPK-Modellierung (physicologically based pharmacokinetic modelling), stärker ansteigen als bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung.

Bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosierungsempfehlung möglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Encorafenib unterliegt einer minimalen renalen Elimination. Es wurde keine formelle klinische Studie zur Beurteilung der Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Encorafenib durchgeführt.

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse wurde keine eindeutige Tendenz für die CL/F von Encorafenib bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 90 ml/min/1,73 m^2) und moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) festgestellt. Für Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung wurde eine geringe Abnahme der CL/F (≤ 5 %) prognostiziert, eine klinische Relevanz ist jedoch unwahrscheinlich. Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den 4- und 13-wöchigen Toxizitätsstudien an Ratten wurden klinische Anzeichen, reduziertes Körpergewicht, reduziertes Nebenhoden- und Prostatagewicht sowie mikroskopische Veränderungen der Hoden, Nebenhoden, des Magens und der Haut festgestellt. Nach einer vierwöchigen behandlungsfreien Phase wurde eine partielle Reversibilität dieser Befunde beobachtet. In der 4-wöchigen Studie konnte kein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt werden. Der in der 13-wöchigen Studie ermittelte NOAEL war höher als das 10-Fache der therapeutischen Exposition im Menschen.

In den 4- und 13-wöchigen Toxizitätsstudien an Affen wurden vereinzelt/sporadisch Episoden von Erbrechen und Diarrhoe sowie Augenläsionen beobachtet bei einer Exposition, die leicht über der therapeutischen Exposition im Menschen lag. Die Augenläsionen waren partiell reversibel und bestanden aus einer Trennung oder Ablösung der Retina zwischen der äußeren Stäbchen- und Zapfenschicht und dem retinalen Pigmentepithel unter Beteiligung der Fovea im Zentrum der Makula. Diese Beobachtung war mit der beim Menschen als Chorioretinopathia centralis serosa oder Retinopathia centralis serosa beschriebenen Erkrankung vergleichbar.

Encorafenib war nicht genotoxisch.

Mit Encorafenib wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. In der 13-wöchigen Studie zur Toxizität an Ratten führte die Anwendung von Encorafenib in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag (mehr als das 5-Fache der klinischen Exposition mit der therapeutischen Dosis) zu einem reduzierten Hoden- und Nebenhodengewicht mit Tubulusdegeneration und Oligospermie. In der 13-wöchigen Studie wurde in der höchsten Dosisstufe (60 mg/kg/Tag) eine partielle Reversibilität festgestellt.

In der Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten induzierte Encorafenib eine fetale Toxizität mit niedrigerem Fetusgewicht und verzögerter Skelettentwicklung.

In der Studie zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen induzierte Encorafenib eine fetale Toxizität mit niedrigerem Fetusgewicht und vorübergehenden Veränderungen in der Skelettentwicklung. Bei einigen Feten wurde eine Erweiterung des Aortenbogens festgestellt.

Encorafenib war *in vitro* im 3T3 Neutral Red Uptake Test phototoxisch. Encorafenib wirkte *in vivo* im Sensibilisierungstest an der Maus nicht sensibilisierend. Insgesamt zeigen diese Daten, dass Encorafenib ein phototoxisches Potenzial besitzt und in therapeutischen Dosen ein minimales Risiko für eine Sensibilisierung von Patienten besteht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Copovidon (E 1208)
Poloxamer 188
Mikrokristalline Cellulose (E 460i)
Bernsteinsäure (E 363)
Crospovidon (E 1202)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhülle

Gelatine (E 441)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Druckertinte

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braftovi® 50 mg Hartkapseln

Jede Packung enthält entweder 28 × 1 oder 112 × 1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/Papier.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Braftovi® 75 mg Hartkapseln

Jede Packung enthält entweder 42 × 1 oder 168 × 1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET/Papier.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Braftovi® 50 mg Hartkapseln

EU/1/18/1314/001 28 × 1 Hartkapseln
EU/1/18/1314/003 112 × 1 Hartkapseln

Braftovi® 75 mg Hartkapseln

EU/1/18/1314/002 42 × 1 Hartkapseln
EU/1/18/1314/004 168 × 1 Hartkapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.06.2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt