



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal

September 2024

Pierre Fabre Laboratories har erhållit EU-kommissionens godkännande för BRAFTOVI® (encorafenib) i kombination med MEKTOVI® (binimetinib) för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en BRAFV600E mutation

- *Det europeiska godkännandet baseras på resultat från fas II-studien PHAROS, som visade klinisk nytta för att BRAFV600E muterade patienter med avancerad NSCLC med en objektiv responsfrekvens (ORR) på 75 procent hos behandlingsnaiva patienter och 46 procent hos tidigare behandlade patienter.^{1,2,3} Säkerhetsprofilen överensstämmer med den som observerats för den godkända indikationen för metastaserande melanom.¹*
- *Godkännandet 29 August 2024. följer på ett positivt utlåtande den 25 juli från kommittén för humanläkemedel (CHMP) vid den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)*

Godkännandet baseras på resultaten från fas II-studien PHAROS, en global, öppen, multicenter, icke-randomiserad studie för att fastställa effekt och säkerhet av BRAFTOVI® + MEKTOVI® hos behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med BRAFV600E muterad metastaserad NSCLC.¹

EU-kommissionens beslut, efter ett positivt utlåtande från kommittén för humanläkemedel (CHMP) den 25 juli, baseras på resultaten från fas II-studien PHAROS.^{1,2,3} Vid primär analys (brytdatum: 22 september 2022) uppnåddes studiens primära effektmått (objektiv responsfrekvens [ORR] fastställd genom oberoende radiologisk granskning [IRR]).

I den behandlingsnaiva populationen (n=59) var ORR 75 % (95 % KI: 62; 85), inklusive 15 % komplett respons (CR) och 59 % partiell respons (PR).^{1,2,3} Uppdaterade resultat med ytterligare 10-månadersuppföljning visade att 64 % av patienterna bibehöll ett svar i minst 12 månader,



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal
med en medianduration av respons (mDOR) per IRR på 40 månader (95 % CI: 23,1, ej uppskattat [NE]).^{2,3*}

För de patienter som tidigare fått behandling (n=39) var ORR efter IRR 46 % (95 % KI: 30, 63), inklusive 10 % CR och 36 % PR vid primär analys.¹ Uppdaterade resultat med ytterligare 10 månaders uppföljning visade att 44 % av patienterna bibehöll ett svar i minst 12 månader med en mDOR på 16,7 månader (95 % KI: 7,4, NE).^{2,3*}

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (TRAE ≥ 20 %) var illamående (50 %), diarré (43 %), trötthet (32 %) och kräkningar (29 %). Behandlingsrelaterade allvariga biverkningar förekom hos 14 % av patienterna, varav den vanligaste var kolit (3 %). En intrakraniell blödning av grad 5 rapporterades¹

PHAROS-studien sponsras av Pfizer Inc. och genomförs med stöd från Pierre Fabre Laboratories.

Överläkare Ronny Öhman, Skåne Universitetssjukhus säger:

Braftovi + Mektovi har nu godkänts för behandling av lungcancer med mutation i BRAF V600. Mutation i BRAF V600 drabbar ca 2% av patienter med lungcancer. Det finns sedan tidigare två läkemedel som har kunnat användas vid denna sjukdom.

Det finns nu ett till behandlingsalternativ för dessa patienter med Braftovi + Mektovi. Dessa nya läkemedel har visat behandlingskontroll av lungcancer med BRAF mutation.



Om BRAFV600E muterad avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Lungcancer är den främsta orsaken till cancerrelaterade dödsfall, med nästan 1,8 miljoner dödsfall i världen varje år.¹⁴ Globalt sett utgör lungcancer 12,4 % av alla cancerformer med över 2,2 miljoner nya fall varje år. Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) står för cirka 80 % av alla lungcancerformer.^{5,6}

För närvarande uppskattas det att upp till 69 % av patienterna med avancerad NSCLC har behandlingsbara mutationer i ett flertal gener¹³ och en av dessa är känd som v-Raf-murint sarkom viral onkogen homolog B (BRAF), som orsakar 1–5 % av all icke-småcellig lungcancer.¹⁶

BRAF-mutationer stimulerar tumörcellers tillväxt och utbredning genom att påverka MAP-kinas signalvägen.¹ En av de vanligaste BRAF-mutationerna är BRAF^{V600E} som förekommer i



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal

cirka 1-2 % av NSCLC-fallen.⁷ Hämning av både BRAF och mitogenaktiverat proteinkinase (MEK) nedströms om BRAF, har visat sig förbättra svarsfrekvensen hos patienter jämfört med enbart BRAF-hämning.¹²

Om BRAFTOVI® + MEKTOVI®

BRAFTOVI® (encorafenib) och MEKTOVI® (binimetinib), hämmar BRAF respektive MEK kinaser i MAPK-signalvägen. Okontrollerad aktivering av denna signalväg har visat sig förekomma i många cancerformer, inklusive melanom, kolorektalcancer, och icke-småcellig lungcancer.^{1,15} Pierre Fabre Pharma Norden har försäljningsrättigheterna i Norden.

Den fullständiga produkt- och säkerhetsinformationen för användning av BRAFTOVI® och MEKTOVI® finns i produktresumén, som publiceras i det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) och finns tillgänglig på alla officiella EU-språk. De fullständiga produktresuméerna finns på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf och https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf

Braftovi® (encorafenib) hårda kapslar 50 mg eller 75 mg, Rx, F. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03. Indikation: I kombination med binimetinib för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAFV600-mutation. I kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal (CRC) cancer med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. I kombination med binimetinib för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en BRAF V600E-mutation. Varningar och försiktighet: Innan encorafenib tas måste patientens BRAF V600E mutation bekräftas. Risk för blödningar, synrubbningar och/eller ögonbiverkningar såsom uveit, irit och iridocyklit, nya primära maligniteter, samt avvikande levervärden. Iaktta försiktighet vid behandling av patienter vars sjukdom progredierat på en tidigare BRAF-hämmare och hos patienter med: hjärnmetastaser, vänsterkammardysfunktion, riskfaktorer för QT-förlängning, lätt nedsatt leverfunktion, samt gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Förekomsten av TLS, vilket kan vara dödligt, har associerats med användandet av encorafenib i kombination med binimetinib. . Samtidig administrering med potenta CYP3A-hämmare eller grapefruktjuice ska undvikas. Måttliga CYP3A4-hämmare, inducerare samt substrat ska administreras med försiktighet. Substanser som är substrat till UGT1A1 eller transportproteiner ska administreras med försiktighet. Fertilitet, graviditet och amning: Enkorafenib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal

preventivmedel. Användare av hormonella preventivmedel rekommenderas att använda ytterligare en metod, t.ex. barriärmetod (som kondom). Det är okänt om enkorafenib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Manliga patienter ska informeras om potentiell risk för försämrad spermatogenes. Kontakt: Pierre Fabre Pharma Norden AB, www.pierrefabrepharma.se. Datum för översyn av produktresumén: 2024-07-26. För mer information och pris, se www.fass.se.

Mektovi® (binimetinib) filmdragerade tabletter 15 mg, Rx, F. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE03. Indikation: I kombination med enkorafenib för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAFV600-mutation. I kombination med enkorafenib för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en BRAF V600E-mutation. Varningar och försiktighet: Innan binimetinib tas i kombination med enkorafenib måste patientens BRAF V600E-mutation bekräftas. Risk för blödningar, synrubbingar och/eller ögonbiverkningar såsom RPED och RVO, förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys, hypertoni, venös tromboembolism, pneumoni/interstitiell lungsjukdom, nya primära maligniteter, samt avvikande levervärden. Iaktta försiktighet vid behandling av patienter vars sjukdom progredierat på en tidigare BRAF-hämmare, med hjärnmetastaser, samt vänsterkammardysfunktion. Rekommenderas inte till patienter med RVO i anamnesen, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion, eller med laktosintolerans. Förekomsten av TLS, vilket kan vara dödligt, har associerats med användandet av binimetinib i kombination med enkorafenib. Samtidig administrering med UGT1A1-inducerare ska användas med försiktighet. OAT3- samt CYP1A2-substrat ska användas med försiktighet. CYP1A2-inducerare och inducerare av P-gp transportproteiner kan minska binimetinibexponeringen. Graviditet och amning: Binimetinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med binimetinib och i minst 1 månad efter den sista dosen. Det är okänt om binimetinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Kontakt: Pierre Fabre Pharma Norden AB, www.pierrefabrepharma.se. Datum för översyn av produktresumén: 2024-07-26. För mer information och pris, se www.fass.se.

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Medical Advisor

Lisa Orr, PhD

+46 768 644156

lisa.orr@pierre-fabre.com

pierrefabrepharma.se, [@Pierre Fabre Pharma Norden](#),



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal

Referenser

- ¹Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ. Phase II, Open-label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*.2023;41:21,3700–3711.
- ²BRAFTOVI® Product Characteristics Summary. Pierre Fabre Médicament, August 2024.
- ³MEKTOVI® Summary of product characteristics. Pierre Fabre Médicament, August 2024.
- ⁴Pfizer, Inc., U.S. FDA approves Pfizer's BRAFTOVI® + MEKTOVI® for BRAF V600E mutant metastatic non-small cell lung cancer. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-braftovir-mektovir-braf-v600e>. Last visited: July 2024.
- ⁵European Medicines Agency. BRAFTOVI® (encorafenib) Summary of product characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>. Last visited: July 2024.
- ⁶European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for MEKTOVI® (binimetinib). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>. Last visited: July 2024.
- ⁷Cancer today. Fact sheet on lungs. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>. Last visited: July 2024.
- ⁸Cancer today. Fact sheet on the whole world. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Last visited: July 2024
- ⁹American Cancer Society. What is lung cancer? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Last visited: July 2024.
- ¹⁰Fois, S. S. et al., Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Changes in Non-Small Cell Lung Cancer *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 612.
- ¹¹Planchard, D., Sanborn, R.E., Negrao, M.V. *et al.* BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: disease overview and treatment landscape. *npj Exactly. Onc.* 8, 90 (2024).
- ¹²Yan N, Guo S, Zhang H, et al. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspectives. *Anterior Oncol.* 2022;12:863043. DOI: 10.3389/fonc.2022.863043.
- ¹³Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4), iv192–iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275.
- ¹⁴König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted treatment of advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on the processing of the most important actionable oncogenic driver changes. *Cancer.* 2021; 13(4), 804. DOI:10.3390/cancers13040804.
- ¹⁵Howlander N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. Effect of advances in lung cancer treatment on mortality in the population. *N Engl J Med.* 2020; 383(7), 640–649. doi:10.1056/NOMoa1916623.

SE-BRH-09-24-2400001



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal

¹⁶Delord, J-P, et al. Phase I dose escalation and expansion study of the BRAF inhibitor Encorafenib (LGX818) in metastatic *BRAF mutant* melanoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(18):5339-5348.

Decision C(2024) 6255 final of 29 August 2024 (Braftovi)

Decision C(2024) 6263 final of 29 August 2024 (Mektovi)