

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 hautfarbendes 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
Hautfarbendes 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

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 1 und 2).

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib)

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib
Anfangsdosis	450 mg einmal täglich
1. Dosisreduktion	300 mg einmal täglich
2. Dosisreduktion	200 mg einmal täglich
Nachfolgende Anpassungen	Es liegen nur eingeschränkte Daten bezüglich einer Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich vor. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 100 mg einmal täglich nicht vertragen werden.

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 Tabelle 2), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.

Für Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen von Binimetinib, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 2 angegeben.

Neue primäre kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation: Keine Dosisanpassungen für Encorafenib erforderlich.

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

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis von Encorafenib und Binimetinib gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für Binimetinib erforderlich sind (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.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 2.

Dauer der Behandlung

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

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib) bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Hautreaktionen</i>	
• 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 werden 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.
<i>Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES)</i>	
• 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.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 2

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES)	
• 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).
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 3: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib) 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.

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 PatientengruppenÄltere Patienten

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

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 reduzierten 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 potentielle 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).

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 gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Binimetinib-Behandlung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Binimetinib.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden.

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 mit Hirnmetastasen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zeigte sich eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptotische Verminderung der Auswurfraction.

Es wird empfohlen, die linksventrikuläre Aufwurfraction (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, einer LVEF Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF um $\geq 10\%$ 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 Blutungsergebnisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsergebnisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 3 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, 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 Dosisverringern, 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 primär 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 in Kombination mit Binimetinib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Kombinationstherapie 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 und Binimetinib 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.

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 und Binimetinib, 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 bei reduzierter Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine enghesigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktions-tests 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 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 3 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 Vorhersagen 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 Vorhersagen 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} 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 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 führen. Moderate bis starke CYP3A4-Induktoren sind u.a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne oder mit geringem CYP3A-induzierendem Potential sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere ArzneimittelCYP-Substrate

Encorafenib ist sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten (z.B. hormonelle Kontrazeptiva) kann zu einer erhöhten Toxizität oder zum Wirksamkeitsverlust dieser Substanzen führen. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

Ogleich 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

Encorafenib ist ein potentieller Inhibitor verschiedener Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1, OAT3, OCT2 (wie Furosemid oder Penicillin), der hepatischen Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (wie Atorvastatin oder Bosentan) oder von BCRP (wie Methotrexat oder Rosuvastatin) oder von P-gp (z.B. Posaconazol) sind, können eine erhöhte Exposition aufweisen und sollten daher 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 Barriere-methode (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 potentiellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite bei Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für 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 potentielle 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 274 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Combo450-Population bezeichnet) im Rahmen zweier Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLGX818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 1) untersucht.

Bei Anwendung der empfohlenen Dosis von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 274) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) die auftraten: Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Netzhautablösung, Abdominalschmerzen, Arthralgie, Anstieg der CK im Blut und Myalgie.

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 BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als Combo300-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 BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Encorafenib300-Population bezeichnet). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) unter Encorafenib300 waren Hyperkeratose, Alopezie, PPES, Fatigue, Hautausschlag, Arthralgie, trockene Haut, Übelkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und Pruritus.

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 4.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n = 274)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		
Sehr häufig	Papillom der Haut* Melanozytärer Nävus	
Häufig	cuSCC ^a Neues primäres Melanom*	cuSCC ^a Basalzellkarzinom* Papillom der Haut*
Gelegentlich	Basalzellkarzinom	
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Sehr häufig		Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Überempfindlichkeit ^b	Überempfindlichkeit ^b
Stoffwechsel - und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen* Periphere Neuropathie* Geschmackstörung*	Periphere Neuropathie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*
Häufig	Gesichtslähmung ^c	Geschmackstörung*
Gelegentlich		Gesichtslähmung ^c
Augenerkrankungen		
Sehr häufig		Sehstörungen* RPED*
Häufig		Uveitis*
Gelegentlich	Uveitis*	
Herzkrankungen		
Häufig	Supraventrikuläre Tachykardie ^d	LVD ^h
Gefäßkrankungen		
Sehr häufig		Blutungen ⁱ Hypertonie*
Häufig		VTE ^j

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 4

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombi- nation mit Binimetinib (n = 274)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen* Obstipation	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe
Häufig		Kolitis*
Gelegentlich	Pankreatitis*	Pankreatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	PPES Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie* Erythem ^e Hyperpigmentierung der Haut*	Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie*
Häufig	Akneiforme Dermatitis* Exfoliation der Haut ^f Photosensitivität*	Akneiforme Dermatitis* PPES Erythem* Pannikulitis* Photosensitivität*
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie* Myalgie ^g Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen	Arthralgie* Muskelerkrankungen/Myalgie ^l Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen
Häufig	Arthritis*	
Gelegentlich		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Nierenversagen*	Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue* Pyrexie*	Fatigue* Pyrexie* Peripheres Ödem ^m
Untersuchungen		
Sehr häufig	Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)*	Anstieg der Kreatinkinase im Blut Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)* Anstieg der Transaminasen*
Häufig	Anstieg der Transaminasen* Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Lipase	Anstieg der alkalischen Phospha- tase im Blut Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase
Gelegentlich	Anstieg der Amylase	

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

^a beinhaltet: Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Lippe und Plattenepithelkarzinom der Haut

^b beinhaltet: Angioödem, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria

^c beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven

^d beinhaltet: Extrasystolen, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmie, Tachykardie

^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 Auswurfraction, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurfraction

ⁱ beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich Hirnblutung

^j beinhaltet: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und Thrombose

^k beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis

^l beinhaltet: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis

^m beinhaltet: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisierendes Ödem

Bei Anwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo300) in der Studie CMEK162B2301, Teil 2 war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo450-Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

In der gepoolten Combo450-Population trat ein cuSCC einschließlich Keratoakanthom bei 3,3% (9/274) 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 Encorafenib300-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).

Neues primäres Melanom

In der gepoolten Encorafenib300-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.

Okuläre Nebenwirkungen

In der gepoolten Combo450-Population trat bei 4,4% (12/274) der Patienten eine Uveitis auf, die bei 0,4% (1/274) mit Grad 1, bei 3,6% (10/274) mit Grad 2 und bei 0,4% (1/274) mit Grad 3 eingestuft wurde. Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 21,5% (59/274) der Patienten auf. Uveitis und Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel.

Eine RPED trat bei 29,6% (81/274) der Patienten auf, die meisten von ihnen wiesen Grad 1–2 und 1,8% (5/274) Grad 3 Ereignisse auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-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 traten Fälle von LVD auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Blutungen

In der gepoolten Combo450-Population wurden bei 17,9% (49/274) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 oder 2 (14,6%) und 3,3% mit Grad 3–4 angegeben. Bei wenigen Patienten (0,7% oder 2/274) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 1,1% (3/274) der Patienten

fürten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 3,3% (9/274) der Patienten, Rektalblutung bei 2,9% (8/274) und blutiger Stuhl bei 2,9% (8/274). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung kam es bei 1,5% (4/274) der Patienten, mit letalem Ausgang bei 3 Patienten. Die zuletzt genannten Ereignisse traten bei Vorliegen von neuen oder progressiven Hirnmetastasen auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6% (17/257) der Patienten beobachtet; 1,6% (4/257) der Patienten zeigten Grad 3–4 Ereignisse.

Hypertonie

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Venöse Thromboembolien

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Pankreatitis

In der gepoolten Combo450-Population wurde über einen, meist asymptomatischen Anstieg, der Pankreasenzyme berichtet. Bei 3,3% (9/274) bzw. 5,1% (14/274) der Patienten wurde ein Anstieg der Amylase- und Lipase-Werte festgestellt. Eine Pankreatitis wurde bei 0,7% (2/274) der Patienten beschrieben. Bei beiden Patienten traten Grad 3 Ereignisse auf. Bei 0,4% (1/274) der Patienten führte die Pankreatitis zu einer Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Dermatologische Reaktionen

Hautausschlag

In der gepoolten Combo450-Population trat bei 19,7% (54/274) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 0,7% (2/274) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,4% (1/274) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 1,1% (3/274) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

In der gepoolten Encorafenib300-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 der Behandlung und bei 7,4% (16/217) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Palmar-Plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

In der gepoolten Combo450-Population trat bei 6,2% (17/274) der Patienten ein PPES auf. Alle PPES-bezogenen Nebenwirkungen wurden mit Grad 1 (3,3%) oder Grad 2 (2,9%) angegeben. Bei 1,1% der Patienten (3/274) wurde die Behandlung

unterbrochen bzw. eine Dosisanpassung durchgeführt.

Im Combo300-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 Encorafenib300-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.

Akneiforme Dermatitis

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

Photosensitivität

In der gepoolten Combo450-Population wurde bei 4,0% (11/274) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1–2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,4% (1/274) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei 0,4% (1/274) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib300-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

In der gepoolten Combo450-Population traten bei 0,7% (2/274) der Patienten Gesichtslähmungen auf, einschließlich Grad 3 bei 0,4% (1/274). Die Ereignisse waren reversibel und keines der Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,4% (1/274) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib300-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 sind CK-Anstiege sowie Fälle einer Rhabdomyolyse aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Nierenfunktionsstörungen

In der gepoolten Combo450-Population wurde bei 6,2% (17/274) der Patienten ein leichter, asymptomatischer Anstieg des Kreatininspiegels im Blut, zumeist Grad 1, festgestellt. Die Häufigkeit von Grad 3–4 Anstiegen betrug 0,7% (2/274). Ereignisse von Nierenversagen, einschließlich einer akuten Nierenschädigung und einer Niereninsuffizienz, wurden bei 3,3% (9/274) der mit Encorafenib und Binimetinib behandelten Patienten berichtet, Grad 3–4 Ereignisse zeigten sich bei 2,2% (6/274) der Patienten. Nierenversagen war generell nach einer Unterbrechung der Behandlung, einer Rehydratation bzw. nach Anwendung anderer allgemein unterstützender Maßnahmen reversibel.

Abnormale Leberwerte

Die Häufigkeiten der in der gepoolten Combo450-Population festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgeführt:

- Anstieg der Transaminasen: 15,7% (43/274) insgesamt – Grad 3–4: 5,5% (15/274)
- Anstieg der GGT: 14,6% (40/274) insgesamt – Grad 3–4: 8,4% (23/274)

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-Arm, betrug die Häufigkeit der abnormalen Leberwerte:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

In der gepoolten Combo450-Population wurde bei 38% (104/274) der Patienten eine Diarrhoe beobachtet. Bei 3,3% (9/274) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3–4 Ereignis. Bei 0,4% der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 4,4% zu einer Behandlungsunterbrechung oder zu einer Dosisanpassung.

Obstipation trat bei 24,1% (66/274) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Abdominalschmerzen wurden bei 27,4% (75/274) der Patienten beobachtet. Bei 2,6% (7/274) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 41,6% (114/274) der Patienten auf und wurde bei 2,6% (7/274) der Patienten als Grad 3 oder 4 eingestuft. Erbrechen trat bei 28,1% (77/274) der Patienten auf und wurde bei 2,2% (6/274) als Grad 3 oder 4 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden in der Regel mit Standardtherapien behandelt.

Anämie

In der gepoolten Combo450-Population wurde bei 19,7 % (54/274) der Patienten eine Anämie festgestellt; 4,7 % (13/274) der Patienten hatten Grad 3–4 Ereignisse. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 1,5 % (4/274) war eine Behandlungsunterbrechung oder eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad 3–4 Ereignisse.

Kopfschmerzen

In der gepoolten Combo450-Population traten Kopfschmerzen bei 21,5 % (59/274) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,5 % (4/274).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt, 0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

Fatigue

In der gepoolten Combo450-Population trat bei 43,8 % (120/274) der Patienten eine Fatigue auf, 2,9 % (8/274) der Patienten zeigten ein Grad 3 Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300-Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3–4 Ereignisse.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Patientenpopulation (n = 274), die mit der Combo450 behandelt wurden, waren 194 Patienten (70,8 %) jünger als 65 Jahre, 65 Patienten (23,7 %) waren 65–74 Jahre alt und 15 Patienten (5,5 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt. Die Anteile der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten, waren bei Patienten im Alter von < 65 Jahren und bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ähnlich. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren mit größerer Häufigkeit berichtet wurden, waren Diarrhoe, Juckreiz, Anstieg der GGT und der alkalischen Phosphatase im Blut. In der kleinen Gruppe von Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (n = 15) war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten, höher.

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem 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: L01XE46

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, -K} 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. Darüber hinaus verhinderte die Kombination Encorafenib plus Binimetinib *in vivo*

bei humanen Melanom-Xenografts mit BRAF^{V600E}-Mutation die Entwicklung einer Resistenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit 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 (Combo450, n = 192), Encorafenib 300 mg oral einmal täglich (Enco300, 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 Wirksamkeitseindpunkt war das durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Combo450 im Vergleich zu Vemurafenib. Die Beurteilung des PFS durch die Prüfarzte (Prüfarztbewertung) stellte eine unterstützende Analyse dar. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt war das PFS unter Combo450 verglichen mit Enco300. Weitere sekundäre Wirksamkeitsvergleiche zwischen Combo450 und Vemurafenib bzw. Enco300 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)-Aus-

gangswerte 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 Combo450-Arm, 7 (4%) der Patienten im Vemurafenib-Arm, 12 (6%) der Patienten im Enco300-Arm), darunter 22 Patienten in der metastasierten Situation (6 Patienten im Combo450-Arm; 5 Patienten im Vemurafenib-Arm; 11 Patienten im Enco300-Arm) und 5 Patienten in der adjuvanten Situation (2 Patienten im Combo450-Arm; 2 Patienten im Vemurafenib-Arm; 1 Patient in Enco300-Arm).

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,7 Monate im Combo450-Arm, 7,1 Monate bei den mit Enco300 behandelten Patienten und 6,2 Monate bei den mit Vemurafenib behandelten Patienten. Die mediane relative Dosisintensität (RDI) betrug im Combo450-Arm 100 % für Encorafenib und 99,6 % für Binimetinib; die mediane RDI für Enco300 war 86,2 % und für Vemurafenib 94,5 %.

In Teil 1 der Studie CMEK162B2301 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten unter Combo450 gegenüber Patienten unter Vemurafenib nachgewiesen. In Tabelle 5 und Abbildung 1 auf Seite 10 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 Combo450, einschließlich der Subgruppen bezüglich LDH-Ausgangswert, ECOG-PS und AJCC-Stadium.

Eine OS-Zwischenanalyse des ersten Teils der Studie CMEK162B2301 (Cutoff-Datum: 07. November 2017) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Combo450 gegenüber Vemurafenib (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2 auf Seite 10).

Ein ähnlicher Anteil der Patienten in jedem Behandlungsarm erhielt eine Nachfolgebehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, hauptsächlich Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (34,4 % Combo450-Arm, 36,1 % Encorafenib-Arm, 39,8 % Vemurafenib-Arm).

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

Zur Erfassung von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO) in Bezug auf krankheitsbezogene 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 Combo450-Arm rela-

Tabelle 5: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und bestätigten Gesamtansprechen (Unabhängige zentrale Bewertung)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo450)	Encorafenib n = 194 (Enco300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Cutoff-Datum: 19. Mai 2016			
PFS (Primäranalyse)			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression (PD)), n (%)	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) < 0,001		
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 %-KI) (vs. Enco300) 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)
Aktualisierte Analyse, Cutoff-Datum: 07. November 2017			
PFS			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression), n (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 %-KI) (vs. Enco300) Nomineller p-Wert	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

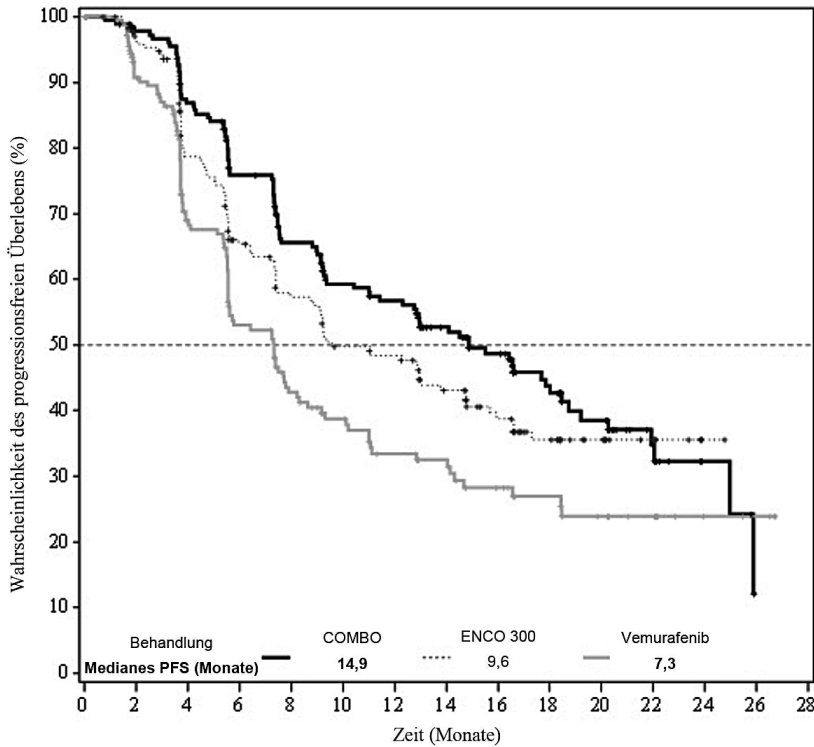
KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; DCR = Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gilt nur für Patienten ohne Zielläsion, bei denen keine CR erreicht wurde oder PD vorliegt); HR = Hazard Ratio; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; PR =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

Tabelle 6: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Zwischenergebnisse zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 07. November 2017)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo450)	Encorafenib n = 194 (Enco300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Anzahl der Ereignisse, n (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, Monate (95 %-KI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Überleben nach 12 Monaten (95 %-KI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Überleben nach 24 Monaten (95 %-KI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (95 %-KI) (vs. Enco300) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

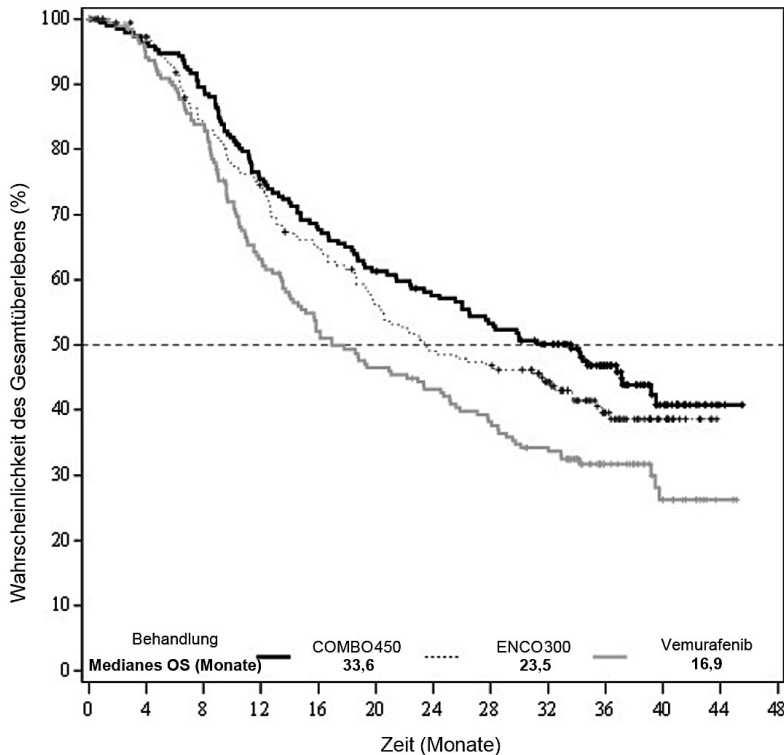
Abbildung 1: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger zentraler Bewertung (Cutoff-Datum: 19. Mai 2016)



Patienten unter Risiko

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

Abbildung 2: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm mit Zwischenergebnissen zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 07. November 2017)



Patienten unter Risiko

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

tiv zu den anderen Behandlungen signifikant verzögert. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10% im FACT-M-Score wurde im Combo450-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 Combo450 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.

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 (Combo300, n = 258) wurde mit dem PFS für Enco300 (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.

Vorläufige Teil-2-Daten zum Cutoff-Datum am 09. November 2016 zeigten den Beitrag von Binimetinib mit einem verbesserten medianen PFS-Schätzer von 12,9 Monaten (95%-KI: 10,1; 14,0) für Combo300 verglichen mit 9,2 Monaten (95%-KI: 7,4; 11,0) für Enco300 (Teile 1 und 2) im Rahmen der unabhängigen zentralen Bewertung (BIRC). Die Prüfarztbewertung ergab ähnliche Ergebnisse.

Die bestätigte ORR basierend auf der BIRC-Bewertung betrug 65,9% (95%-KI: 59,8; 71,7) für Combo300 und 50,4% (95%-KI: 44,3; 56,4) für Enco300 (Teile 1 und 2). Die mediane DoR für bestätigtes Ansprechen nach BIRC-Bewertung betrug 12,7 Monate (95%-KI: 9,3; 15,1) für Combo300 und 12,9 Monate (95%-KI: 8,9; 15,5) für Enco300. Die mediane Behandlungsdauer war unter Combo300 länger als unter Enco300 (52,1 vs. 31,5 Wochen).

Kardiale Elektrophysiologie

In der Sicherheitsanalyse der gepoolten Studien betrug die Häufigkeit einer neu auftretenden QTc-Verlängerung > 500 ms 0,7% (2/268) in der Gruppe mit Encorafenib 450 mg plus Binimetinib und 2,5% (5/203) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe. Eine QTc-Verlängerung um > 60 ms im Vergleich zu Werten vor Behandlungsbeginn wurde bei 4,9% (13/268) der Patienten in der Gruppe mit Encorafenib plus Binimetinib und bei 3,4% (7/204) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Auflage zurückgestellt, für Encorafenib Studienergebnisse in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen beim Melanom vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde in gesunden Probanden und in Patienten mit soliden Tumoren einschließlich fortgeschrittener und nicht-resezierbarer oder metastasierter kutaner Melanome mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation 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 [¹⁴C] 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 [¹⁴C] Encorafenib das mittlere (SD) Blut-/Plasma-Konzentrationsverhältnis 0,58 (0,02) und das mittlere (CV%) scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/F) von Encorafenib 226 l (32,7 %).

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Einzelgabe von 100 mg [¹⁴C] 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, Carboxyl-Hydrolyse, indirekte Glukuronidierung und Bildung von Glukosekonjugaten.

Elimination

Nach oraler Einzelgabe von 100 mg [¹⁴C] 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).

ArzneimittelwechselwirkungenWirkung 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 %).

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. Alle Simulationen einer Gabe von 450 mg Encorafenib zusammen mit Probenstraten für CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 an Tag 1 und Tag 15 haben gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4- und 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 OATP1B) 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
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 potentiell die renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3 und die hepatischen Transporter OATP1B1 und OATP1B3 hemmen. Zusätzlich kann Encorafenib P-gp im Darm und BCRP in den erwarteten klinischen Konzentrationen hemmen.

Besondere PatientengruppenAlter

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.

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 hat.

Ethnische Zugehörigkeit

Zur Beurteilung potentieller Unterschiede in der Encorafenib-Exposition nach ethnischer Zugehörigkeit oder Gruppe 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 (physiologically 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 m²) und moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) 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. Zusätzlich wurden in der 13-wöchigen Toxizitätsstudie an Ratten bei Dosen ≥ 100 mg/kg/Tag reversible klinisch-pathologische Veränderungen beobachtet. In der 4-wöchigen Studie konnte kein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt werden. Der NOAEL aus der 13-wöchigen Studie lag bei dem 14- bis 32-Fachen 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 28-tägigen Studie zur subakuten Toxizität und der 13-wöchigen Studie zur subchronischen Toxizität an Ratten führte die Anwendung von Encorafenib in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag (dem ca. 8-fachen der klinischen Exposition mit der empfohlenen 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 Potential 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 (E1208)
Poloxamer 188
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Bernsteinsäure (E363)
Crospovidon (E1202)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Druckertinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate

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
Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium
Blisterpackung mit 4 Kapseln.
Jede Packung enthält 28 Hartkapseln.

Braftovi® 75 mg Hartkapseln

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium
Blisterpackung mit 6 Kapseln.
Jede Packung enthält 42 Hartkapseln

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 Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Braftovi® 50 mg Hartkapseln
EU/1/18/1314/001

Braftovi® 75 mg Hartkapseln
EU/1/18/1314/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt