



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRAFTOVI® Cápsulas 75 mg
(Encorafenib)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRAFTOVI Cápsulas 75 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BRAFTOVI Cápsulas 75 mg

Cada cápsula contiene 75 mg de encorafenib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

BRAFTOVI Cápsulas 75 mg

Tapa de la cápsula de color piel opaco y cuerpo de color blanco opaco, con una “A” impresa en la tapa y “LGX 75mg” impreso en el cuerpo.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones y Uso

Melanoma Metastásico o Irresecable Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

BRAFTOVI está indicado, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irresecable con una mutación de BRAF V600E o V600K, según lo detectado por una prueba validada (ver sección Dosis y Administración).

Cáncer Colorrectal (CRC) Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

BRAFTOVI está indicado, en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRC, por sus siglas en inglés) con una mutación de BRAF V600E, según lo detectado mediante una prueba validada, después del tratamiento previo (ver sección Dosis y Administración).

Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

BRAFTOVI está indicado, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico con una mutación de BRAF V600E, según lo detectado por una prueba validada (ver sección Dosis y Administración).

Limitaciones de Administración

BRAFTOVI no está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF de tipo salvaje (no mutado), CRC BRAF de tipo salvaje (no mutado) o NSCLC BRAF de tipo salvaje (no mutado) (ver sección Advertencias y Precauciones).



4.2 Dosis y Administración

Selección de Pacientes

Melanoma Metastásico o Irresecable Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI (ver secciones Advertencias y Precauciones y Estudios Clínicos).

Cáncer Colorrectal (CRC) Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

Confirme la presencia de una mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI (ver secciones Advertencias y Precauciones y Estudios Clínicos).

Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E en muestras tumorales o plasmáticas antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI (ver secciones Advertencias y Precauciones y Estudios Clínicos). Si no se detecta una mutación en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral.

Dosis Recomendada para el Melanoma Irresecable o Metastásico Positivo para la Mutación BRAF V600E o V600K y para el Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC) Metastásico Positivo para la Mutación BRAF V600E

La dosis recomendada de BRAFTOVI es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte el folleto de información al profesional de binimetinib para obtener información sobre la dosificación recomendada de binimetinib.

Dosis Recomendada para el Cáncer Colorrectal Metastásico (CRC) con Mutación Positiva para BRAF V600E

La dosis recomendada de BRAFTOVI es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte el folleto de información al profesional de cetuximab para obtener información sobre la dosificación recomendada de cetuximab.

Administración

BRAFTOVI se puede tomar con o sin alimentos (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Si se olvida tomar una dosis de BRAFTOVI, no tome la dosis olvidada si faltan menos de 12 horas para la siguiente dosis de BRAFTOVI.

En caso de vómitos después de la administración de BRAFTOVI, no tome una dosis adicional, pero continúe con la próxima dosis programada.

Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Melanoma Metastásico o Irresecable Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K o NSCLC Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

Si se suspende el tratamiento con binimetinib, reduzca la dosis de BRAFTOVI a una dosis máxima de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día hasta que se reanude el tratamiento con binimetinib (ver sección Advertencias y Precauciones).

Las reducciones de dosis por reacciones adversas asociadas con BRAFTOVI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de la Dosis Recomendada de BRAFTOVI por Reacciones Adversas: Melanoma o NSCLC

Acción	Dosis Recomendada
Primera Reducción de la Dosis	300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Segunda Reducción de la Dosis	225 mg (tres cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Modificación Posterior	Interrumpir el tratamiento de manera permanente si es incapaz de tolerar BRAFTOVI 225 mg (tres cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día

Cáncer Colorrectal (CRC) Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

Si se interrumpe el tratamiento con cetuximab, interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI.

Las reducciones de dosis por reacciones adversas asociadas con BRAFTOVI se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de la Dosis Recomendada de BRAFTOVI por Reacciones Adversas: CRC

Acción	Dosis Recomendada
Primera Reducción de la Dosis	225 mg (tres cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Segunda Reducción de la Dosis	150 mg (dos cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Modificación Posterior	Interrumpir el tratamiento de manera permanente si es incapaz de tolerar BRAFTOVI 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) una vez al día

Melanoma Metastásico o Irresecable Positivo para la Mutación BRAF V600E o V600K, Cáncer Colorrectal Metastásico (CRC) Positivo para Mutación BRAF V600E o NSCLC Positivo para la Mutación BRAF V600E

Las modificaciones de posología del BRAFTOVI debido a reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de la Posología Recomendadas de BRAFTOVI por Reacciones Adversas

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la Dosis de BRAFTOVI
<i>Nuevas Neoplasias Malignas Primarias (ver sección Advertencias y Precauciones)</i>	
Neoplasias malignas no cutáneas positivas para la mutación del RAS	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.
<i>Miocardiopatía (ver sección Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o disminución absoluta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés) de más del 20% respecto del valor inicial que también se encuentra por debajo del LIN 	Reduzca BRAFTOVI en un nivel de dosis (ver sección Dosis y Administración). <ul style="list-style-type: none"> Si la LVEF mejora hasta al menos el LIN institucional y a una disminución absoluta menor o igual que el 10% en comparación con el valor inicial, continuar con BRAFTOVI en la dosis reducida (ver sección Dosis y Administración). Si no hay mejora, suspender el tratamiento con BRAFTOVI hasta que mejore a al menos un LIN institucional y a una disminución absoluta menor o igual

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la Dosis de BRAFTOVI
	que el 10% en comparación con el valor inicial y luego reanudar con la dosis reducida o reducir la dosis un nivel de dosis adicional.
<i>Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de AST o ALT de Grado 2 	Mantenga la dosis de BRAFTOVI. <ul style="list-style-type: none"> • Si no hay mejora en el plazo de 4 semanas, suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta que mejore a Grado 0 a 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento y luego reanude con la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4 	Consulte <i>Otras Reacciones Adversas</i> .
<i>Uveítis (ver sección Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 a 3 	Si es de Grado 1 o 2 y no responde al tratamiento ocular específico, o la uveítis es de Grado 3, suspenda el tratamiento con BRAFTOVI por hasta 6 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora, reanude con la misma dosis o con una dosis reducida. • Si no mejora, interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.
<i>Prolongación de QTc (ver sección Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF mayor que 500 ms y aumento menor o igual que 60 ms respecto del valor inicial 	Suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta que el intervalo QTcF sea menor o igual que 500 ms. Reanude la administración con una dosis reducida. <ul style="list-style-type: none"> • Si hay más de una recurrencia, interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF mayor que 500 ms y aumento mayor que 60 ms respecto del valor inicial 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.
<i>Dermatológica (diferente de la reacción cutánea palmoplantar [HFSR, por sus siglas en inglés]) (ver sección Reacciones Adversas)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 	Si no hay una mejora en el plazo de 2 semanas, suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta que sea de Grado 0 a 1. Reanude la administración con la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 	Suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta que sea de Grado 0 a 1. Reanude con la misma dosis si ocurre por primera vez o reduzca la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.
<i>Otras Reacciones Adversas (incluida la Hemorragia) (ver sección Advertencias y Precauciones) y HFSR (ver sección Reacciones Adversas)^b</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 recurrente o • Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 3 	Suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta por 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 a 1 o a niveles iniciales/previos al tratamiento, reanude con una dosis reducida. • Si no mejora, interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI, o Suspenda el tratamiento con BRAFTOVI hasta por 4 semanas.

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la Dosis de BRAFTOVI
	<ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 a 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento, entonces reanude con una dosis reducida. Si no mejora, interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 recurrente 	Considere interrumpir permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 recurrente 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con BRAFTOVI.

- a. Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional contra el Cáncer de Estados Unidos (CTCAE del NCI), Versión 4.03.
- b. No se recomienda la modificación de la dosis de BRAFTOVI cuando se administra con binimetinib o con cetuximab para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias; eventos oculares que no sean uveítis, iritis e iridociclitis; enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis; aumento de la fosfocinasa de creatinina de plasma (CPK); rabdomiólisis y tromboembolia venosa.

Consulte el folleto de información al profesional de binimetinib o cetuximab para conocer las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas a cada producto, según corresponda.

Modificaciones de la Dosis para la Coadministración con Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4

Evite la coadministración de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración de forma simultánea, se debe reducir la dosis de BRAFTOVI según las recomendaciones de la Tabla 4. Una vez suspendido el tratamiento con el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanude la dosis de BRAFTOVI que se tomó antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A4 (ver secciones Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacocinéticas).

Tabla 4: Reducciones Recomendadas de Dosis de BRAFTOVI para la coadministración con Inhibidores Potentes o Moderados de CYP3A4

Dosis diaria actual ^a	Dosis para la Coadministración con un Inhibidor Moderado de CYP3A4	Dosis para la Coadministración con un Inhibidor Potente de CYP3A4
450 mg	225 mg (tres cápsulas de 75 mg)	150 mg (dos cápsulas de 75 mg)
300 mg	150 mg (dos cápsulas de 75 mg)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg ^b

- a. La dosis diaria actual se refiere a la dosis recomendada de BRAFTOVI de acuerdo con la indicación o las reducciones de reacciones adversas según las recomendaciones de dosificación en la Tabla 1 (Melanoma) y en la Tabla 2 (CRC).
- b. Se espera que la exposición al encorafenib en la dosis de 75 mg una vez al día de BRAFTOVI cuando se coadministra con un inhibidor potente de CYP3A4 sea mayor que con la dosis de 150 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor de CYP3A4 y similar a la exposición en la dosis de 225 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor de CYP3A4. Monitoree cuidadosamente a los pacientes para detectar reacciones adversas y utilice el criterio clínico cuando se administre BRAFTOVI con inhibidores potentes de CYP3A4 en el nivel de dosis de 150 mg.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y Precauciones

Neoplasias Malignas Primarias Nuevas

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF y pueden ocurrir con BRAFTOVI.



Neoplasias Malignas Cutáneas

En COLUMBUS, el carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC, por sus siglas en inglés), incluido queratoacantoma (KA, por sus siglas en inglés), ocurrió en el 2,6% y el carcinoma basocelular ocurrió en el 1,6% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. La mediana del tiempo hasta la primera ocurrencia de cuSCC/KA fue de 5,8 meses (rango de 1 a 9 meses) (ver sección Reacciones Adversas).

En el caso de los pacientes que recibieron BRAFTOVI como agente único, se informó cuSCC/KA en el 8%, carcinoma basocelular en el 1% y un melanoma primario nuevo en el 5% de los pacientes.

En BEACON CRC, se produjo cuSCC/KA en el 1,4% de los pacientes con CRC y se produjo un melanoma primario nuevo en el 1,4% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab.

En PHAROS, el cuSCC y el papiloma cutáneo ocurrieron cada uno en el 2% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib.

Realice evaluaciones dermatológicas antes del inicio del tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de la interrupción del tratamiento. Maneje las lesiones cutáneas sospechosas con escisión y evaluación dermatopatológica. No se recomienda modificar la dosis para neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas.

Neoplasias Malignas No Cutáneas

Con base en su mecanismo de acción, BRAFTOVI puede promover neoplasias malignas asociadas con la activación del RAS a través de la mutación u otros mecanismos (ver sección Advertencias y Precauciones). Monitoree a los pacientes que reciben BRAFTOVI para detectar signos y síntomas de neoplasias malignas no cutáneas. Interrumpa el tratamiento con BRAFTOVI en caso de neoplasias malignas no cutáneas positivas para la mutación del RAS (ver sección Dosis y Administración).

Promoción Tumoral en Tumores BRAF de Tipo Salvaje (No mutado)

Los experimentos *in vitro* han demostrado la activación paradójica de la señalización de la MAP-cinasa y el aumento de la proliferación celular en células BRAF de tipo salvaje (no mutado), que están expuestas a inhibidores de BRAF. Confirme la evidencia de mutación BRAF V600E o V600K antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI (ver secciones Indicaciones y Uso y Dosis y Administración).

Miocardopatía

Se ha informado miocardopatía, que se manifiesta como una disfunción del ventrículo izquierdo asociada a disminuciones sintomáticas o asintomáticas de la fracción de eyección, en pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, se produjo evidencia de miocardopatía (disminución de la LVEF por debajo del LIN institucional con una disminución absoluta de la LVEF $\geq 10\%$ por debajo del valor inicial, según lo detectado por ecocardiografía o MUGA) en el 7% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib. Se produjo disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 en el 1,6% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera ocurrencia de disfunción del ventrículo izquierdo (cualquier grado) en los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue de 3,6 meses (rango de 0 a 21 meses). La miocardopatía se resolvió en el 87% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib.

En PHAROS, se produjo evidencia de miocardopatía (disminución de la LVEF por debajo del LIN institucional con una disminución absoluta de la LVEF $\geq 10\%$ por debajo del valor inicial, según lo detectado por ecocardiografía o MUGA) en el 11% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. Se produjo disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 en el 1% de



los pacientes. La miocardiopatía se resolvió en el 82% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib.

Evalúe la fracción de eyección mediante ecocardiograma o escaneo MUGA antes de iniciar el tratamiento, un mes después de iniciar el tratamiento y cada 2 o 3 meses durante el tratamiento. No se ha establecido la seguridad del BRAFTOVI en combinación con binimetinib en pacientes con una fracción de eyección inicial que esté por debajo del 50% o por debajo del límite inferior normal (LIN) institucional. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular cuando reciben tratamiento con BRAFTOVI.

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver secciones Dosis y Administración y Reacciones Adversas).

Hepatotoxicidad

Se puede producir hepatotoxicidad cuando BRAFTOVI se administra en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, la incidencia de aumentos de Grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de la función hepática en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 6% para alanina-aminotransferasa (ALT), del 2,6% para aspartato aminotransferasa (AST) y del 0,5% para fosfatasa alcalina. En PHAROS, la incidencia de aumentos de Grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de función hepática en pacientes que recibían BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 10% para AST, del 9% para ALT y del 3,2% para fosfatasa alcalina.

Monitoree las pruebas de laboratorio del hígado antes de comenzar el tratamiento con BRAFTOVI, una vez al mes durante el tratamiento y según la indicación clínica. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver secciones Dosis y Administración y Reacciones Adversas).

Hemorragia

En COLUMBUS, se produjo hemorragia en el 19% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; se produjo hemorragia de Grado 3 o mayor en el 3,2% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron gastrointestinales, incluidas rectorragia (4,2%), hematoquecia (3,1%) y hemorragia hemorroidal (1%). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el contexto de metástasis cerebral nueva o progresiva en el 1,6% de los pacientes.

En BEACON CRC, se produjo hemorragia en el 19% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; se produjo hemorragia de Grado 3 o mayor en el 1,9% de los pacientes, incluida hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,5% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis (6,9%), hematoquecia (2,3%) y rectorragia (2,3%).

En PHAROS, se produjo hemorragia en el 12% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib, incluida hemorragia intracraneal mortal (1%); se produjo hemorragia de Grado 3 o 4 en el 4,1% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron hemorragia anal y hemotórax (2% cada uno).

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver secciones Dosis y Administración y Reacciones Adversas).

Uveítis

Se ha informado uveítis, junto con iritis e iridociclitis, en pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con



BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 4%. En PHAROS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 1%.

Evalúe los síntomas visuales en cada visita. Realice una evaluación oftalmológica en intervalos regulares para detectar alteraciones visuales nuevas o el empeoramiento de éstas y para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver secciones Dosis y Administración y Reacciones Adversas).

Prolongación del Intervalo QT

BRAFTOVI se asocia con la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis en algunos pacientes (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). En COLUMBUS, se midió un aumento en QTcF a >500 ms en el 0,5% (1/192) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En PHAROS, se midió un aumento en el QTcF a >500 ms en el 2,1% (2/95) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib.

Monitoree a los pacientes que ya tienen o tienen un riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largo conocidos, bradiarritmias de importancia clínica, insuficiencia cardíaca severa o no controlada y aquellos que toman otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. Corrija la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes y durante la administración de BRAFTOVI. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente en caso de QTc >500 ms (ver secciones Dosis y Administración y Reacciones Adversas).

Toxicidad Embriofetal

Según su mecanismo de acción, BRAFTOVI puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. El encorafenib produjo cambios en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos y fue un abortivo en conejos en dosis mayores o iguales que las que resultan en exposiciones de aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en el conejo) veces la exposición humana en la dosis clínica recomendada de 450 mg, sin hallazgos claros en dosis más bajas.

Informe a las mujeres embarazadas y con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo no hormonal efectivo, ya que BRAFTOVI puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de BRAFTOVI (ver sección Administración en Poblaciones Específicas).

Riesgos Asociados con BRAFTOVI como Agente Único

BRAFTOVI administrado como agente único se asocia con un mayor riesgo de determinadas reacciones adversas en comparación con la administración de BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, se produjeron reacciones dermatológicas de Grado 3 o 4 en el 21% de los pacientes tratados con BRAFTOVI como agente único, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib (ver secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Si se interrumpe temporalmente o se interrumpe permanentemente el tratamiento con binimetinib, reduzca la dosis de BRAFTOVI según se recomienda (ver sección Dosis y Administración).

Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado



BRAFTOVI se indica para su administración como parte de un régimen en combinación con binimetinib o cetuximab. Consulte el folleto de información al profesional de binimetinib y cetuximab para obtener información adicional sobre los riesgos.

4.5 Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte del folleto:

- Neoplasias Malignas Primarias Nuevas (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Promoción Tumoral en Tumores BRAF de Tipo Salvaje (No mutado) (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Miocardiopatía (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Hemorragia (ver sección la sección de Advertencias y Precauciones)
- Uveítis (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Prolongación del Intervalo QT (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad embrifetal (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Riesgos asociados con BRAFTOVI como agente único (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado (ver sección Advertencias y Precauciones)

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Melanoma metastásico o irreseccable positivo para mutación de BRAF V600E o V600K

La seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib se describe en 192 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable positivo para la mutación de BRAF V600 que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día) en un ensayo abierto, aleatorizado, controlado por principio activo (COLUMBUS).

El ensayo COLUMBUS (ver sección Estudios Clínicos) excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue de 11,8 meses para los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib y de 6,2 meses para los pacientes tratados con vemurafenib.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal y artralgia.

Las reacciones adversas que llevaron a interrupciones de la dosis de BRAFTOVI ocurrieron en el 30% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; las más comunes fueron náuseas (7%), vómitos (7%) y pirexia (4%). Las reacciones adversas que llevaron a reducciones de la dosis de BRAFTOVI ocurrieron en el 14% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; las más comunes fueron artralgia (2%), fatiga (2%) y náuseas (2%). El cinco por ciento (5%) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib presentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente del tratamiento con BRAFTOVI; la más común fue hemorragia en el 2% y dolor de cabeza en el 1% de los pacientes.

La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan las reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no



se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para BRAFTOVI en combinación con binimetinib, en comparación con vemurafenib, para cualquier reacción adversa específica enumerada en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI en Combinación con Binimetinib en COLUMBUS^a

Reacción adversa	BRAFOVI con binimetinib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga ^c	43	3	46	6
Pirexia ^c	18	4	30	0
Trastornos Gastrointestinales				
Náuseas	41	2	34	2
Vómitos ^c	30	2	16	1
Dolor abdominal ^c	28	4	16	1
Estreñimiento	22	0	6	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia ^c	26	1	46	6
Miopatía ^c	23	0	22	1
Dolor en las extremidades	11	1	13	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Hiperqueratosis ^c	23	1	49	1
Erupción ^c	22	1	53	13
Piel seca ^c	16	0	26	0
Alopecia ^c	14	0	38	0
Prurito ^c	13	1	21	1
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza ^c	22	2	20	1
Mareos ^c	15	3	4	0
Neuropatía periférica ^c	12	1	13	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^c	19	3	9	2

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

b. Reacciones adversas de Grado 4 limitadas a fatiga (n = 1), prurito (n = 1) y erupción (n = 1) en el grupo de BRAFTOVI con binimetinib.

c. Representa una combinación de varios términos preferentes relacionados.

BRAFTOVI cuando se administra como agente único aumenta el riesgo de determinadas reacciones adversas en comparación con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En pacientes que recibieron BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día como agente único, se observaron las siguientes reacciones adversas a una tasa más alta ($\geq 5\%$) en comparación con los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (51% frente a 7%), hiperqueratosis (57% frente a 23%), piel seca (38% frente a 16%), eritema (16% frente a 7%), erupción (41% frente a 22%), alopecia (56% frente a 14%), prurito (31% frente a 13%), artralgia (44%



frente a 26%), miopatía (33% frente a 23%), dolor de espalda (15% frente a 9%), disgeusia (13% frente a 6%) y dermatitis acneiforme (8% frente a 3%).

Otras reacciones adversas de importancia clínica que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron:

Trastornos del sistema nervioso: *Paresia facial*

Trastornos gastrointestinales: *Pancreatitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Paniculitis*

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento*

Tabla 6: Alteraciones en los resultados de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en COLUMBUS^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio	BRAFTOVI con binimetinib ^a N = 192		Vemurafenib ^a N = 186	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	36	3,6	34	2,2
Leucopenia	13	0	10	0,5
Linfopenia	13	2,1	30	7
Neutropenia	13	3,1	4,8	0,5
Química				
Aumento de la creatinina	93	3,6	92	1,1
Aumento de Gamma Glutamil Transferasa	45	11	34	4,8
Aumento de la ALT	29	6	27	2,2
Aumento de la AST	27	2,6	24	1,6
Hiper glucemia	28	5	20	2,7
Aumento de fosfatasa alcalina	21	0,5	35	2,2
Hiponatremia	18	3,6	15	0,5
Hipermagnesemia	10	1,0	26	0,5

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

Cáncer Colorrectal (CRC) Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad de BRAFTOVI 300 mg una vez al día en combinación con cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m², seguida de 250 mg/m² por semana) en 216 pacientes con CRC metastásico positivo para mutación BRAF V600E en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado por principio activo (BEACON CRC). El ensayo BEACON CRC (ver sección Estudios Clínicos) excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue de 4,4 meses para los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con cetuximab y de 1,6 meses para los pacientes tratados con

irinotecán o 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecán (FOLFIRI) en combinación con cetuximab.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab fueron fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, disminución del apetito, artralgia y erupción.

Las reacciones adversas que llevaron a interrupciones de la dosis de BRAFTOVI ocurrieron en el 33% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; las más comunes fueron vómitos (4%), fatiga (4%), náuseas (4%), pirexia (3%) y diarrea (3%). Las reacciones adversas que llevaron a reducciones de la dosis de BRAFTOVI ocurrieron en el 9% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; las más comunes fueron fatiga (2%), artralgia (2%) y neuropatía periférica (2%). El diez por ciento (10%) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab presentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de la dosis de BRAFTOVI. Ninguna de las reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento con BRAFTOVI ocurrió en más de un paciente ($>0,5\%$).

La Tabla 7 y la Tabla 8 presentan las reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificadas en BEACON CRC.

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI en Combinación con Cetuximab en BEACON CRC^a

Reacción adversa	BRAFTOVI con cetuximab N = 216		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 193	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 ^b (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga ^c	51	7	50	8
Pirexia ^c	17	1	15	1
Trastornos Gastrointestinales				
Náuseas	34	1	41	1
Diarrea ^c	33	2	48	10
Dolor abdominal ^c	30	4	32	5
Vómitos	21	1	29	3
Estreñimiento	15	0	18	1
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Disminución del apetito	27	1	27	3
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia ^c	27	1	3	0
Miopatía ^c	15	1	4	0
Dolor en las extremidades	10	0	1	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Dermatitis acneiforme ^c	32	1	43	3
Erupción ^c	26	0	26	2

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI en Combinación con Cetuximab en BEACON CRC^a

Reacción adversa	BRAFTOVI con cetuximab N = 216		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 193	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 ^b (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Prurito ^c	14	0	6	0
Nevo melanocítico	14	0	0	0
Piel seca ^c	13	0	12	1
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza ^c	20	0	3	0
Neuropatía periférica ^c	12	1	6	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^c	19	2	9	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio ^c	13	0	6	0

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

b. Las reacciones adversas de Grado 4 a 5 en el grupo de BRAFTOVI con cetuximab se limitaron a hemorragia de Grado 5 (n = 1).

c. Representa una combinación de varios términos preferentes relacionados.

Otras reacciones adversas de importancia clínica que ocurrieron en $<10\%$ de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab fueron:

Trastornos gastrointestinales: *Pancreatitis*

Tabla 8: Alteraciones en los resultados de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con Cetuximab en BEACON CRC^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio ^b	BRAFTOVI con cetuximab		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	34	4	48	5
Linfopenia	24	7	35	5
Aumento del Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada	13	1	7	1
Química				
Hipomagnesemia	19	0	22	1
Aumento de fosfatasa alcalina	18	4	30	7
Aumento de la ALT	17	0	29	3
Aumento de la AST	15	1	22	2
Hipocalemia	12	3	32	5
Hiponatremia	11	2	13	2

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

b. Con base en la cantidad de pacientes con valor inicial disponible y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

La seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib se evaluó en 98 pacientes con NSCLC metastásico positivo para mutación de BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día) en un ensayo abierto, de un solo grupo (PHAROS).

El ensayo PHAROS (ver sección Estudios Clínicos) excluyó a los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración del tratamiento con BRAFTOVI y binimetinib fue de 9,2 meses y 8,4 meses, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron BRAFTOVI fueron fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, deterioro visual, estreñimiento, disnea, erupción y tos.

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis de BRAFTOVI ocurrieron en el 59% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI; las más comunes ($\geq 5\%$) fueron diarrea (17%); náuseas (13%); dolor musculoesquelético, fatiga (8%, cada uno); aumento de la AST (7%); aumento de la ALT, anemia, hemorragia, vómitos (6%, cada uno); y lesión renal aguda (5%). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a reducciones de la dosis de BRAFTOVI en el 30% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI; las más comunes ($\geq 5\%$) fueron diarrea, náuseas (8%, cada uno), aumento de la AST y fatiga (5%, cada uno). Un total del 16% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI presentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente del tratamiento con BRAFTOVI; las más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea, dolor musculoesquelético (3,1%, cada uno); fatiga, erupción, náuseas,

deterioro visual y vómitos (2%, cada uno). Ninguna de las otras reacciones adversas que llevarán a la interrupción permanente del tratamiento con BRAFTOVI ocurrió en más de 1 paciente.

En un 38% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib se produjeron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%); diarrea (4,1%); anemia, disnea, neumonía (3,1% cada una); arritmia, infección relacionada con el dispositivo, edema, infarto de miocardio y derrame pleural (2% cada uno). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib, incluidos hemorragia intracraneal e infarto de miocardio (1% cada uno).

La Tabla 9 y la Tabla 10 presentan reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificadas en PHAROS.

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI en Combinación con Binimetinib en PHAROS^a

Reacción Adversa	BRAFTOVI con binimetinib N = 98	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración		
Fatiga ^c	61	8
Edema ^d	23	1
Pirexia	22	0
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	58	3,1
Diarrea ^e	52	7
Vómitos	37	1
Dolor abdominal ^f	32	1
Estreñimiento	27	0
Trastornos Oculares		
Deterioro Visual ^g	29	2
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Dolor Musculoesquelético ^h	48	4,1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción ⁱ	27	3,1
Prurito ^j	16	0
Piel seca	13	0
Alopecia	12	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Disnea ^k	27	8
Tos ^l	26	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos ^m	17	1
Dolor de cabeza	11	0
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI en Combinación con Binimetinib en PHAROS^a

Reacción Adversa	BRAFTOVI con binimetinib N = 98	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Disminución del apetito	14	1
Trastornos Vasculares		
Hemorragia ^{b,n}	12	4,1
Hipertensión	10	5
Trastornos Cardiacos		
Disfunción del Ventrículo Izquierdo /Miocardiopatía ^o	11	1
Pruebas Complementarias		
Aumento de peso	11	1
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	10	0

- Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.
- Se presentó una reacción adversa de Grado 5 de hemorragia.
- Fatiga incluye fatiga, astenia.
- Edema incluye edema periférico, edema generalizado, inflamación, edema localizado, edema facial.
- Diarrea incluye diarrea y colitis.
- Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, malestar epigástrico.
- Deterioro visual incluye visión borrosa, deterioro visual, flotadores vítreos, fotofobia, agudeza visual reducida, fotopsia.
- Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, dolor de cuello.
- Erupción incluye erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eccema, exfoliación de la piel.
- Prurito incluye prurito y prurito genital.
- Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- Tos incluye tos y tos productiva.
- Mareos incluye mareos y trastorno del equilibrio.
- Hemorragia incluye hemorragia anal, hemotórax, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracranial, hipema, hemorragia del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.
- Disfunción ventricular izquierda/miocardiopatía incluye disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva.

Otras reacciones adversas de importancia clínica que ocurrieron en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron:

Trastornos del sistema nervioso: *Neuropatía Periférica, Disgeusia, Paresia facial*

Trastornos gastrointestinales: *Pancreatitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Hiperqueratosis, Eritema*

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento*

Tabla 10: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en $\geq 10\%$ (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI con Binimetinib^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio ^b	BRAFTOVI con binimetinib	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología		

Tabla 10: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en $\geq 10\%$ (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron BRAFTOVI con Binimetinib^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio ^b	BRAFTOVI con binimetinib	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Anemia	47	11
Linfopenia	24	6
Trombocitopenia	20	1,1
Leucopenia	12	0
Neutropenia	12	1,1
Química		
Aumento de la creatinina	91	3,2
Hiperglucemia	48	6
Aumento de la creatina cinasa	41	3,3
Aumento de la lipasa	40	14
Aumento de la ALT	34	9
Hipoalbuminemia	32	0
Aumento de la AST	31	10
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3,2
Hipercalemia	31	2,1
Hiponatremia	26	11
Aumento de la amilasa sérica	22	1,1
Hipocalcemia	12	2,1

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

b. Con base en la cantidad de pacientes con valor inicial disponible y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

4.6 Interacciones Medicamentosas

Efecto de Otros Medicamentos sobre BRAFTOVI

Inhibidores Potentes o Moderados del CYP3A4

La coadministración de BRAFTOVI con un inhibidor potente o moderado de CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de encorafenib (ver sección Propiedades Farmacocinéticas) y puede aumentar las reacciones adversas de encorafenib. Evite la coadministración de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, incluido el jugo de pomelo/toronja. Si el uso concomitante es inevitable, reduzca la dosis de BRAFTOVI (ver sección Dosis y Administración).

Inductores Potentes de CYP3A4

La coadministración de BRAFTOVI con un inductor potente de CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de encorafenib (ver sección Propiedades Farmacocinéticas) y puede disminuir la eficacia del encorafenib. Evite la coadministración de BRAFTOVI con inductores potentes de CYP3A4.

Efecto de BRAFTOVI sobre Otros Medicamentos



Sustratos del CYP3A4 sensibles

BRAFTOVI es un inductor potente de CYP3A4 en estado de equilibrio. La administración concomitante de BRAFTOVI disminuye las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (incluidos los anticonceptivos hormonales) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas), lo cual podría reducir la eficacia de estos sustratos. Evitar la coadministración de BRAFTOVI con sustratos de CYP3A4 para los cuales una disminución en la concentración plasmática puede conducir a una reducción de la eficacia del sustrato. Si no se puede evitar la administración simultánea, consulte las recomendaciones en el folleto del sustrato de CYP3A4.

Sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP

La administración simultánea de BRAFTOVI con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP puede dar como resultado un aumento de las concentraciones de los sustratos y puede aumentar la toxicidad de estos agentes. Cuando se utilizan en combinación, monitoree cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de mayor exposición y considere ajustar la dosis de estos sustratos (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Medicamentos que Prolongan el Intervalo QT

La administración de BRAFTOVI está asociada con la prolongación del intervalo QTc (ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas). Evite la coadministración de BRAFTOVI con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT/QTc.

4.7 Administración en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Según su mecanismo de acción, BRAFTOVI puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada (ver sección Mecanismo de Acción). No existen datos clínicos disponibles sobre la administración de BRAFTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción en animales, el encorafenib produjo cambios en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos y fue un abortivo en conejos en dosis mayores o iguales que las que resultan en exposiciones de aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en el conejo) veces la exposición humana en la dosis clínica de 450 mg, sin hallazgos claros en dosis más bajas (ver Datos). Informe a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de encorafenib a ratas durante el periodo de organogénesis produjo toxicidad materna, disminución del peso fetal y aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales con dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces la exposición humana con base en el área bajo la curva de concentración-tiempo [ABC] a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). En conejas preñadas, la administración del encorafenib durante el periodo de organogénesis produjo toxicidad materna, disminución del peso corporal fetal, aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales y aumento de la pérdida posimplantación, incluida la pérdida total del embarazo con dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 178 veces la exposición humana con base



en el ABC a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). Si bien no se han realizado estudios formales de transferencia placentaria, la exposición al encorafenib en el plasma fetal de ratas y conejos fue de hasta 1,7% y 0,8%, respectivamente, de la exposición materna.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia del encorafenib o sus metabolitos en la leche humana ni de los efectos del encorafenib en el lactante o en la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas serias en lactantes amamantados por mujeres tratadas con BRAFTOVI, recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BRAFTOVI ni durante 2 semanas después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductiva

BRAFTOVI puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Prueba de Embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de BRAFTOVI.

Anticoncepción

En mujeres

Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BRAFTOVI y durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Recomendé a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, debido a que BRAFTOVI tiene el potencial de anular la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Infertilidad

En hombres

Según los hallazgos en ratas macho a dosis de aproximadamente 13 veces la exposición humana en la dosis clínica de 450 mg, la administración de BRAFTOVI puede afectar la fertilidad en hombres (ver sección Toxicología no Clínica).

Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de BRAFTOVI en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en varios ensayos clínicos, el 20% tenía entre 65 y 74 años y el 8% tenía 75 años o más (ver sección Estudios Clínicos).

De los 216 pacientes con CRC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab, 62 pacientes (29%) tenían de 65 años a hasta 75 años, mientras que 20 pacientes (9%) tenían 75 años o más (ver sección Estudios Clínicos).



De los 98 pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib, 62 pacientes (63%) tenían 65 años o más y 20 pacientes (20%) tenían 75 años o más (ver sección Estudios Clínicos).

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de BRAFTOVI más binimetinib o BRAFTOVI más cetuximab en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes.

Deterioro Hepático

No se recomienda ajustar la dosis de BRAFTOVI en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh Clase A) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se ha establecido la dosis recomendada en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh Clase B) o severo (Child-Pugh Clase C).

Deterioro Renal

No se recomienda ajustar la dosis de BRAFTOVI en pacientes con deterioro renal leve a moderado (CLcr 30 mL/min a <90 mL/min) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No se ha establecido la dosis recomendada en pacientes con deterioro renal severo (CLcr <30 mL/min).

4.8 Sobredosis

Dado que el encorafenib se une en un 86% a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con BRAFTOVI.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Mecanismo de Acción

El encorafenib es un inhibidor de cinasa dirigido a BRAF V600E, así como a BRAF y CRAF de tipo salvaje (no mutado) en ensayos *in vitro* libres de células con valores de IC₅₀ de 0,35 nM, 0,47 nM y 0,3 nM, respectivamente. Las mutaciones en el gen BRAF, como BRAF V600E, pueden dar como resultado cinasas BRAF activadas constitutivamente que pueden estimular el crecimiento de células tumorales. El encorafenib también pudo unirse a otras cinasas *in vitro*, incluidas JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 y STK36 y reducir la unión de ligandos a estas cinasas en concentraciones clínicamente alcanzables ($\leq 0,9 \mu\text{M}$).

El encorafenib inhibió el crecimiento *in vitro* de líneas celulares tumorales que expresan mutaciones E, D y K de BRAF V600. En ratones implantados con células tumorales que expresan BRAF V600E, encorafenib indujo regresiones tumorales asociadas con la supresión de la vía RAF/MEK/ERK.

El encorafenib y el binimetinib tienen como objetivo dos cinasas diferentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cualquiera de los medicamentos solos, la coadministración de encorafenib y binimetinib dio como resultado una mayor actividad antiproliferativa *in vitro* en líneas celulares positivas para mutación de BRAF y una mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral en estudios de xenotransplante de melanoma humano con mutación de BRAF V600E en ratones. Además, la combinación de encorafenib y binimetinib retrasó la aparición de resistencia en xenotransplantes de melanoma humano con mutación de BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. En un modelo de xenotransplante derivado de pacientes con NSCLC con mutación de BRAF V600E en ratones, la coadministración de encorafenib y binimetinib dio como resultado una mayor actividad antitumoral en comparación con el binimetinib solo, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral. También se observó un aumento del retraso en el crecimiento tumoral después del cese de la dosificación con la administración simultánea en comparación con cualquiera de los medicamentos solos.



En el contexto de CRC con mutación de BRAF, se ha identificado la inducción de la activación de la vía de MAPK mediada por EGFR como un mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF. Se ha demostrado que las combinaciones de un inhibidor de BRAF y agentes dirigidos a EGFR superan este mecanismo de resistencia en modelos no clínicos. La coadministración de encorafenib y cetuximab tuvo un efecto antitumoral mayor que cualquiera de los medicamentos solos, en un modelo en ratones de cáncer colorrectal con mutación de BRAF V600E.

5.2 Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

No se ha realizado un estudio dedicado para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT del BRAFTOVI. BRAFTOVI está asociado con la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis. Según un análisis central de tendencia del intervalo QTc en un estudio de pacientes adultos con melanoma que recibieron la dosis recomendada de BRAFTOVI en combinación con binimetinib, el cambio medio más grande (IC del 90%) en el intervalo QTcF desde el periodo inicial (Δ QTcF) fue de 18 (14 a 22) ms (ver sección Advertencias y Precauciones).

5.3 Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética del encorafenib en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos, incluido el melanoma cutáneo avanzado e irsecable o metastásico que alberga una mutación del BRAF V600E o V600K, CRC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E. Después de una dosis única, la exposición sistémica del encorafenib fue proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 mg a 700 mg (0,1 a 1,6 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg). Después de la dosificación una vez al día, la exposición sistémica del encorafenib fue menos que proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 mg a 800 mg (0,1 a 1,8 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg). El estado de equilibrio se alcanzó en el plazo de 15 días, con una exposición un 50% menor en comparación con el Día 1; la variabilidad entre sujetos (CV%) del ABC osciló entre un 12% y un 69%.

Absorción

La mediana del $T_{\text{máx}}$ del encorafenib es 2 horas. Se absorbe al menos el 86% de la dosis.

Efecto de los Alimentos

Después de la administración de una dosis única de BRAFTOVI 100 mg (0,2 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg) con una comida rica en grasas y alta en calorías (que consta de aproximadamente 150 calorías de proteínas, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías provenientes de grasa), la concentración máxima media de encorafenib ($C_{\text{máx}}$) disminuyó en un 36% y no hubo efecto sobre el ABC.

Distribución

La media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente es de 164 L (70%). La unión a proteínas de encorafenib es 86% *in vitro*. La proporción de concentración de sangre a plasma es de 0,58.

Eliminación

La vida media terminal ($t_{1/2}$) media (CV%) de encorafenib es de 3,5 horas (17%) y la depuración aparente es de 14 L/h (54%) en el día 1, aumentando a 32 L/h (59%) en estado de equilibrio en la dosis máxima recomendada de 450 mg.

Metabolismo



El encorafenib se metaboliza principalmente mediante CYP3A4 (83%) y, en menor medida, mediante CYP2C19 (16%) y CYP2D6 (1%).

Excreción

Después de una dosis única radiomarcada de 100 mg de encorafenib, el 47% (5% como inalterado) de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 47% (2% como inalterado) en la orina.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del encorafenib en función de la edad (19 a 94 años), el sexo, el peso corporal (34 kg a 168 kg), el deterioro hepático leve (Clase A de Child-Pugh) y el deterioro renal leve o moderado (CLcr 30 mL/min a <90 mL/min). No se ha estudiado el efecto de la raza o la etnia, el deterioro hepático moderado o severo (Clase B o C de Child-Pugh) y el deterioro renal severo (CLcr <30 mL/min) sobre la farmacocinética del encorafenib.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Estudios Clínicos

Inhibidores del CYP3A4: La coadministración de posaconazol (inhibidor potente de CYP3A4) o diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A4) aumentó el ABC del encorafenib en 3 y 2 veces, respectivamente y aumentó la $C_{\text{máx}}$ en un 68% y un 45%, respectivamente, después de una dosis única de 50 mg de BRAFTOVI (0,1 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg).

Inductores Potentes del CYP3A4: No se ha estudiado el efecto de un inductor potente del CYP3A4 sobre la exposición al encorafenib (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Inductores Moderados de CYP3A4: La administración de dosis repetidas de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con modafinilo, un inductor moderado de CYP3A4, disminuyó el ABC en estado de equilibrio de encorafenib en un 24% y la $C_{\text{máx}}$ en un 20%, en comparación con BRAFTOVI solo.

Efecto de encorafenib sobre los Sustratos de CYP3A4: La administración de dosis repetidas de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con una dosis única de midazolam 2 mg, un sustrato sensible de CYP3A4, disminuyó el ABC del midazolam en un 82% y la $C_{\text{máx}}$ en un 74% en relación con midazolam 2 mg solo.

Efectos de encorafenib sobre otros sustratos de CYP: No hubo un efecto clínicamente significativo de la administración de dosis repetidas de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día sobre la exposición de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Inhibidores de la bomba de protones: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del encorafenib cuando se coadministró con rabeprazol.

Binimetinib: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del binimetinib (sustrato de UGT1A1) cuando se coadministró con BRAFTOVI (inhibidor de UGT1A1).

Cetuximab: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del encorafenib o cetuximab cuando se coadministró la dosis recomendada de BRAFTOVI de 300 mg con cetuximab.



Transportadores: La administración de dosis repetidas de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con una dosis única de rosuvastatina (un sustrato sensible a OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina 2,7 veces y el ABC 1,6 veces.

Estudios in vitro

Enzimas CYP/UGT: El encorafenib es un inhibidor reversible de UGT1A1.

Transportadores: El encorafenib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) o el transportador de cationes orgánicos (OCT1) en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

El encorafenib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT2, transportador de aniones orgánicos (OAT1, OAT3), OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OCT1 ni MRP2 en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

5.4 Toxicología no clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con encorafenib. El encorafenib no fue genotóxico en estudios que evaluaron mutaciones inversas en bacterias, aberraciones cromosómicas en células de mamíferos o micronúcleos en la médula ósea de ratas.

No se realizaron estudios de fertilidad dedicados con encorafenib en animales. En un estudio de toxicología general en ratas, se observó disminución del peso de los testículos y el epidídimo, degeneración tubular en los testículos y oligospermia en los epidídimos con dosis de aproximadamente 13 veces la exposición humana con la dosis clínica de 450 mg con base en el ABC. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores en ninguno de los sexos en ninguno de los estudios de toxicidad en primates no humanos.

Toxicología y/o Farmacología en Animales

Los hallazgos histopatológicos adversos de hiperplasia e hiperqueratosis ocurrieron en el estómago de ratas con dosis de encorafenib de 20 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces la exposición humana con la dosis clínica de 450 mg según el ABC) o mayores, en los estudios de 4 y 13 semanas.

5.5 Estudios Clínicos

Melanoma Metastásico o Irresecable Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

Se evaluó el BRAFTOVI en combinación con binimetinib en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, abierto y multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes elegibles debían tener melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E o V600K, según lo detectado mediante el ensayo THxID™ de BRAF de bioMerieux. Se permitió que los pacientes hayan recibido inmunoterapia en el entorno adyuvante y una línea de inmunoterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica irresecable. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK. La aleatorización se estratificó según el estadio del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c), la Escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) (0 frente a 1) y la inmunoterapia previa para enfermedad irresecable o metastásica (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir BRAFTOVI 450 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (BRAFTOVI en combinación con binimetinib),



BRAFTOVI 300 mg una vez al día o vemurafenib 960 mg dos veces al día. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A continuación, se describen solamente los resultados de la dosificación aprobada (BRAFTOVI 450 mg en combinación con binimetinib 45 mg).

La medición del resultado de eficacia más importante fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), según lo evaluado por una revisión central independiente ciega, para comparar BRAFTOVI en combinación con binimetinib frente a vemurafenib. Los objetivos de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés), la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) que se evaluaron mediante una revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes, 192 al grupo con BRAFTOVI en combinación con binimetinib, 194 al grupo con BRAFTOVI y 191 al grupo con vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados a los grupos de BRAFTOVI en combinación con binimetinib o al vemurafenib, la mediana de la edad fue de 56 años (20 a 89 años), el 59% eran hombres, el 91% eran de raza blanca y el 72% tenía un valor inicial del estado funcional del ECOG de 0. El noventa y cinco por ciento (95%) tenía enfermedad metastásica, el 65% estaba en estadio IVM1c y el 4% recibió previamente anticuerpos dirigidos a CTLA-4, PD-1 o PD-L1. El veintiocho por ciento (28%) presentó lactato deshidrogenasa (LDH) sérica inicial elevada, el 45% presentó ≥ 3 órganos con afectación tumoral en el periodo inicial y el 3% presentó metástasis cerebral. Según el análisis centralizado, el 100% de los tumores de los pacientes dieron positivo para mutaciones de BRAF; BRAF V600E (88%), BRAF V600K (11%) o ambos (<1%).

BRAFTOVI en combinación con binimetinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en comparación con el vemurafenib. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 1.

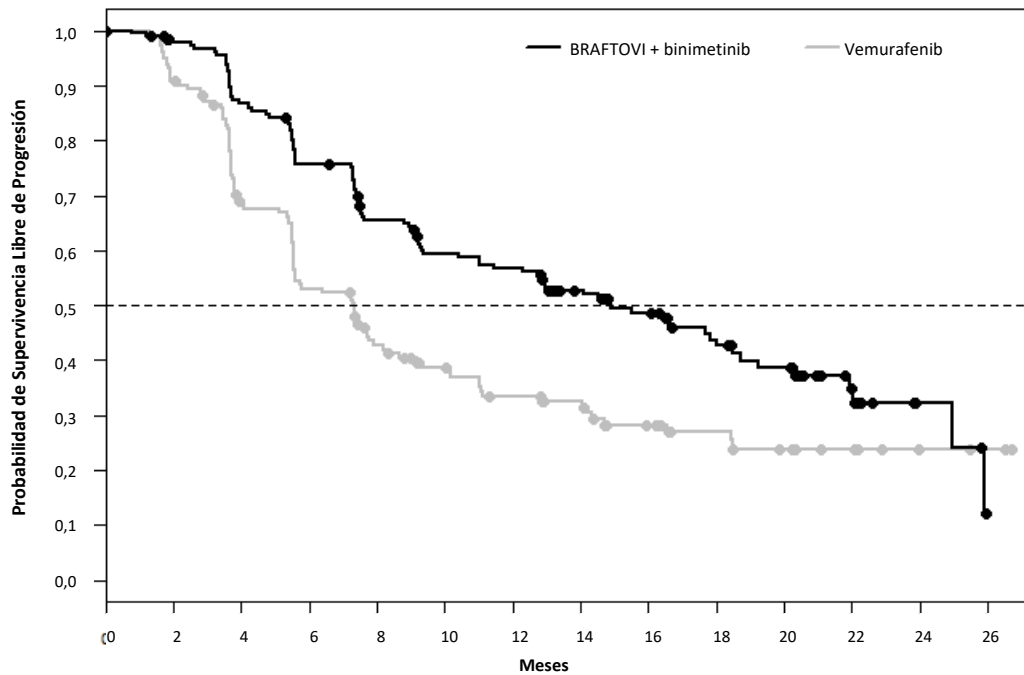
Tabla 11: Resultados de Eficacia para COLUMBUS

	BRAFTOVI con binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 191
Supervivencia libre de progresión		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Enfermedad progresiva	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de PFS, meses (IC del 95%)	14,9 (11; 18,5)	7,3 (5,6; 8,2)
HR (IC del 95%) ^a	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor <i>p</i> ^b	<0,0001	
Supervivencia General^c		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de OS, meses (IC del 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	16,9 (14,0; 24,5)
HR (IC del 95%) ^a	0,61 (0,47; 0,79)	
Tasa de Respuesta Global		
ORR (IC del 95%)	63% (56%; 70%)	40% (33%; 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
Duración de la Respuesta		
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	12,3 (6,9; 16,9)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; HR = cociente de riesgos instantáneos; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia general; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial.

- Estimado con el modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: Estadio del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) y Escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 frente a 1).
- Prueba de rango logarítmico ajustada por los mismos factores de estratificación.
- Con base en una fecha de corte de los datos de 17,6 meses después de la fecha del análisis de la PFS.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión en COLUMBUS



Cantidad de pacientes en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
BRAFTOVI + binimetinib	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

Cáncer Colorrectal (CRC) Metastásico Positivo para Mutación BRAF V600E

Se evaluó el BRAFTOVI en combinación con cetuximab en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, abierto y multicéntrico (BEACON CRC; NCT02928224). Los pacientes elegibles debían tener cáncer colorrectal (CRC) metastásico positivo para la mutación BRAF V600E, según lo detectado mediante el kit Qiagen theascreen BRAF V600E RGQ de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), con progresión de la enfermedad después de 1 o 2 regímenes previos. Otros criterios de elegibilidad clave incluyeron la ausencia de tratamiento previo con un inhibidor de RAF, MEK o EGFR, la elegibilidad para recibir cetuximab según el folleto local con respecto al estado de RAS tumoral y la valoración funcional (PS) de ECOG de 0 a 1. La aleatorización se estratificó según la escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 frente a 1), administración previa de irinotecán (sí frente a no) y el uso de producto cetuximab (con licencia en EE. UU. frente a aprobación en la UE).

Se aleatorizó a los pacientes 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab (grupo de BRAFTOVI/cetuximab)
- BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib y cetuximab
- Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab (grupo de control)

La dosis de cetuximab en todos los pacientes fue de 400 mg/m² por vía intravenosa para la primera dosis seguida de 250 mg/m² por semana.

Los pacientes en el grupo de control recibieron cetuximab con irinotecán 180 mg/m² por vía intravenosa en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días o FOLFIRI por vía intravenosa (irinotecán 180 mg/m² en los Días 1 y 15; ácido folínico 400 mg/m² en los Días 1 y 15; a continuación, fluorouracilo 400 mg/m² en bolo los días 1 y 15 seguido de fluorouracilo 2400 mg/m²/día mediante infusión continua durante 2 días).

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A continuación, se describen solamente los resultados del régimen aprobado (BRAFTOVI en combinación con cetuximab).

El objetivo principal de eficacia fue la supervivencia general (OS). Los objetivos de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia libre de progresión (PFS), la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta (DoR), según lo evaluado por la revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés). Se evaluó la OS y la PFS en todos los pacientes aleatorizados. La ORR y la DoR se evaluaron en el subconjunto de los primeros 220 pacientes incluidos en la porción aleatorizada de BRAFTOVI/cetuximab y en el grupo de control del estudio.

Se aleatorizaron a un total de 220 pacientes al grupo de BRAFTOVI/cetuximab y a 221 pacientes al grupo de control. De estos 441 pacientes, la mediana de la edad fue de 61 años; el 53% eran mujeres; el 80% eran blancos y el 15% eran asiáticos. El cincuenta por ciento (50%) presentó una valoración funcional inicial de ECOG de 0; el 66% recibió 1 tratamiento previo y el 34% recibió 2; el 93% recibió oxaliplatino previo y el 52% recibió irinotecán previo.

BRAFTOVI en combinación con cetuximab demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS, la ORR y la PFS en comparación con el comparador activo. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 12 y en la Figura 2.

Tabla 12: Resultados de Eficacia de BEACON CRC

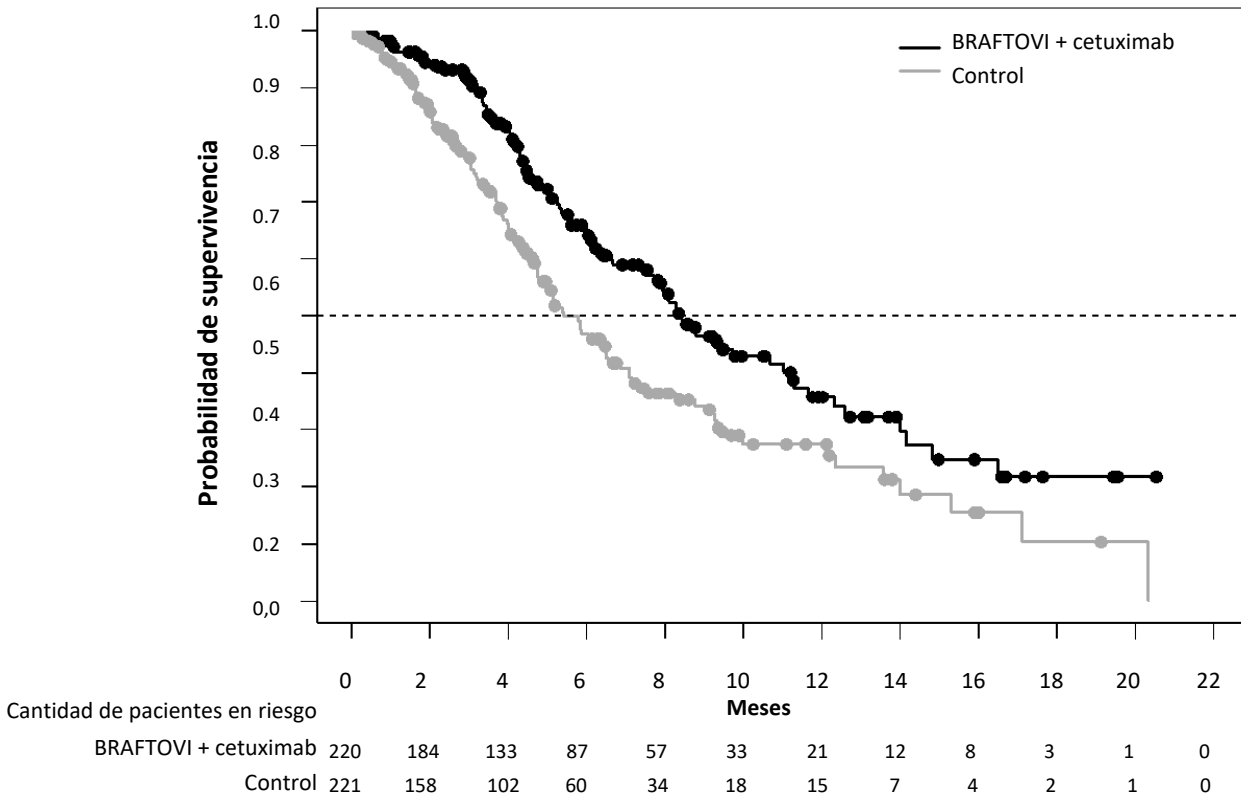
	BRAFTOVI con cetuximab N = 220	Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 221
Supervivencia General		
Cantidad de eventos (%)	93 (42)	114 (52)
Mediana de OS, meses (IC del 95%)	8,4 (7,5; 11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (IC del 95%) ^{a,b}	0,60 (0,45; 0,79)	
Valor $p^{a,c}$	0,0003	
Tasa de Respuesta Global (según la BICR)		
ORR, (IC del 95%) ^d	20% (13%; 29%)	2% (0%; 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
Valor $p^{a,e}$	<0,0001	
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	6,1 (4,1; 8,3)	NR (2,6; NR)
Supervivencia Libre de Progresión (según la BICR)		
Cantidad de eventos (%)	133 (60)	128 (58)
Enfermedad progresiva	110 (50)	101 (46)
Muerte	23 (10)	27 (12)
Mediana de PFS, meses (IC del 95%)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,4; 1,7)
HR (IC del 95%) ^{a,b}	0,40 (0,31; 0,52)	
Valor $p^{a,f}$	<0,0001	

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; HR = cociente de riesgos instantáneos; NR = no alcanzado; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia general; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial.



- Estratificado según la PS del ECOG, origen del cetuximab (con licencia en los EE. UU. frente a con aprobación en la UE) y administración previa de irinotecán en la aleatorización.
- Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.
- Prueba de rango logarítmico estratificada, evaluada a un nivel alfa de 0,0084.
- Grupo con BRAFTOVI/cetuximab (n = 113) y grupo de control (n = 107).
- Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; analizada a un nivel alfa de 0,05.
- Prueba de rango logarítmico estratificada, evaluada a un nivel alfa de 0,0234.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia General en BEACON CRC



Cáncer Pulmonar Amicrocítico Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

Se evaluó al BRAFTOVI en combinación con binimetinib en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo en pacientes con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) metastásico positivo para mutación de BRAF V600E (PHAROS; NCT03915951). Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de NSCLC metastásico confirmado histológicamente con mutación de BRAF V600E sin tratamiento previo o que habían sido tratados previamente con 1 línea de tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico (quimioterapia basada en platino y/o tratamientos anti-PD-1/PD-L1), de 18 años o más, Escala de estado funcional (PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1 y enfermedad medible según lo definido por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) v. 1.1. No se permitió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK.

Los pacientes recibieron BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las mediciones de los resultados de eficacia más importantes fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) según RECIST v1.1 y la duración de la respuesta (DoR) según lo evaluado por el comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés).

En la población de eficacia, el estado de mutación de BRAF V600E se determinó mediante análisis locales prospectivos con muestras de tejido tumoral (78%) o sangre (22%). De los 98 pacientes con



mutación de BRAF V600E, 6 pacientes se inscribieron en el ensayo con base en el análisis de sus muestras de tejido tumoral con la prueba de tejido CDx de FoundationOne. De los 92 pacientes restantes inscritos con base en el análisis local, a 68 pacientes se les confirmó retrospectivamente que sus muestras de tejido tumoral tenían un estado positivo para BRAF V600E mediante la prueba de tejido CDx de FoundationOne. Los pacientes restantes tuvieron un estado negativo para BRAF V600E (n = 5) o tuvieron resultados no evaluables (n = 19) según la prueba de tejido CDx de FoundationOne. Además, las muestras de plasma de 81 de 98 pacientes se analizaron retrospectivamente mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. De los 81 pacientes, 48 se confirmaron como positivos para BRAF V600E, mientras que 33 pacientes fueron negativos para la mutación de BRAF V600E mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. Las 17 muestras restantes tuvieron resultados no evaluables con el ensayo FoundationOne Liquid CDx.

La población de eficacia incluyó a 59 pacientes sin tratamiento previo y a 39 pacientes tratados anteriormente. Entre estos 98 pacientes evaluados, la mediana de la edad fue de 70 años (rango: de 47 a 86); un 53% de sexo femenino; un 88% de raza blanca, un 7% de raza asiática, un 3% de raza negra o afroamericana y un 1% de raza indioamericana o nativa de Alaska; un 99% no era hispano ni latino; un 13% eran fumadores actuales y un 57% eran exfumadores; un 73% tenía una PS del ECOG de 1 y un 97% tenía adenocarcinoma. Todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica y el 8% tenía metástasis cerebral en el periodo inicial.

Los resultados de eficacia de los pacientes con NSCLC metastásico positivo para mutación de BRAF V600E se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de Eficacia de PHAROS

Parámetro de Eficacia	BRAFTOVI con binimetinib	
	Sin tratamiento previo (N = 59)	Tratados previamente (N = 39)
Tasa de Respuesta Objetiva^a		
ORR (IC del 95%)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR	15%	10%
PR	59%	36%
Duración de la Respuesta^a	N = 44	N = 18
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	NE (23,1; NE)	16,7 (7,4; NE)
% con DoR \geq 6 meses	75%	67%
% con DoR \geq 12 meses	59%	33%

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; N = cantidad de pacientes; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta objetiva; PR = respuesta parcial.

a. Evaluado por una Revisión Central Independiente (ICR).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Copovidona, Poloxámero 188, Celulosa microcristalina, Ácido succínico, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio.

Composición de la cápsula

Tapa

Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro negro.



Cuerpo

Dióxido de titanio, Gelatina.

Tinta de impresión

Goma laca, Óxido de hierro negro, Propilenglicol.

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Período de eficacia

24 meses.

6.4 Precauciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Braftovi 75 mg cápsulas

Cada envase contiene 42 o 168 cápsulas en blíster precortado unidosis de poliamida/aluminio/PVC/aluminio/PET/papel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Documento de referencia utilizado para la actualización: USPI LAB-1428-3.0 16Oct2023

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Teléfono: 800392348