

Braftovi[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas Duras

75 mg



Braftovi[®]
encorafenibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Braftovi[®]

Nome genérico: encorafenibe

APRESENTAÇÕES

Braftovi[®] 75 mg em blister contendo 42 cápsulas duras (7 blisters com 6 cápsulas cada).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE FOTOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Braftovi[®] 75 mg contém 75 mg de encorafenibe.

Excipientes: conteúdo da cápsula: copovidona, poloxâmer, celulose microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto. Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Braftovi® (encorafenibe) é indicado:

- em associação com Mektovi® (binimetinibe) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (vide item 5. Advertências e Precauções).
- em associação com cetuximabe e mFOLFOX6, para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) com uma mutação BRAF V600E.
- em associação com cetuximabe e FOLFIRI, para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) com uma mutação BRAF V600E.
- em associação com cetuximabe, para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRm) com mutação BRAF V600E, que receberam terapia sistêmica prévia (vide item 5. Advertências e Precauções).
- em associação com binimetinibe, para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com mutação em BRAF V600E.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Melanoma Irressecável ou Metastático com mutação BRAF V600

A segurança e a eficácia do encorafenibe em combinação com o binimetinibe foram avaliadas em um estudo Fase III, randomizado (1:1:1), ativo-controlado, aberto, multicêntrico de 2 partes, em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K (Estudo CMEK162B2301), detectada por um teste para mutação BRAF. Os pacientes possuíam melanoma primário cutâneo ou primário desconhecido confirmado histologicamente, porém aqueles que apresentavam melanoma uveal ou mucoso foram excluídos. Os pacientes foram autorizados a receber terapia prévia adjuvante e uma linha prévia de imunoterapia para doença irressecável localmente avançada ou metastática. O tratamento prévio com inibidores de BRAF/MEK não foi permitido.

Estudo CMEK162B2301, parte 1

Na parte 1, os pacientes do estudo foram randomizados para receber a combinação de encorafenibe 450 mg via oral diariamente e binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia (Combo 450, n=192), encorafenibe 300 mg via oral diariamente (Enco 300, n=194), ou vemurafenibe 960 mg via oral duas vezes ao dia (Vem, n=191). O tratamento se manteve contínuo até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pela classificação do Comitê Conjunto Americano para Estadiamento do Câncer (AJCC, do inglês *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, vs IVM1c), escala de desempenho ECOG, do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group* (0 versus 1) e imunoterapia prévia para doença irressecável ou metastática (sim versus não).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS, do inglês *progression free survival*) do Combo 450 em comparação com o vemurafenibe, conforme avaliado por um comitê de revisão independente cego (BIRC, do inglês *blinded independent review committee*). A PFS avaliada pelos investigadores (avaliação do investigador) foi uma análise de apoio. Um desfecho secundário adicional incluiu a PFS do Combo 450 em comparação com o Enco 300. Outras comparações secundárias de eficácia entre o Combo 450 e o vemurafenibe ou o Enco 300 incluíram a sobrevida global (OS, do inglês *overall response rate*), taxa de resposta objetiva (ORR, do inglês *overall response rate*), duração da resposta (DoR, do inglês *duration of response*) e taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) avaliadas pelo BIRC e pela avaliação do investigador.

A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (variação de 20-89 anos), 58% eram do sexo masculino, 90% eram caucasianos e 72% tinham status de desempenho (ECOG) 0 no basal. A maioria dos pacientes tinha doença metastática (95%) e estágio IVM1c (64%); 27% apresentavam desidrogenase láctica (DHL) elevada, 45% tinham pelo menos 3 órgãos envolvidos no basal e 3,5% tinham metástases cerebrais. Vinte e sete pacientes (5%) receberam previamente inibidores de ponto de verificação (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumabe) (8 pacientes no grupo Combo 450 (4%), 7 no braço do vemurafenibe (4%); 12 no braço do Enco 300mg (6%), incluindo 22 pacientes no estado metastático (6 pacientes no braço do Combo 450, 5 pacientes no braço vemurafenibe, 11 no braço Enco 300) e 5 pacientes cenário da adjuvância (2 no braço do Combo 450, 2 no braço vemurafenibe, 1 paciente no braço Enco 300).

A mediana de duração de exposição foi de 11,7 meses em pacientes tratados com Combo 450, 7,1 meses no braço Enco 300 e 6,2 meses em pacientes tratados com vemurafenibe. A mediana da intensidade da dose relativa (RDI do inglês, *median relative dose intensity*) para o Combo 450 foi de 100% para o encorafenibe e 99,6% para o binimetinibe; 86,2% para o Enco 300 e 94,5% para o vemurafenibe.

A parte 1 do estudo CMEK162B2301 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS nos pacientes tratados com Combo 450 em comparação com os pacientes tratados com vemurafenibe. A Tabela 1 resume a PFS e outros resultados de eficácia baseados na revisão central dos dados por um comitê cego independente de radiologia.

Os resultados de eficácia baseados na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente (BIRC). Análises não estratificadas de subgrupos demonstraram pontos de estimativas a favor do Combo 450, incluindo DHL basal, status de desempenho ECOG e estágio por AJCC.

Tabela 1: Estudo CMEK162B2301, parte 1: Sobrevida Livre de Progressão e resultados confirmados de resposta global pelo BIRC (revisão central independente)

	encorafenibe + binimetinibe N=192 (Combo450)	encorafenibe N=194 (Enco300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
Data de corte: 19 de maio de 2016			
PFS (análise primária)			
Número de eventos (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Vem) valor-p (log-rank estratificado) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,0001		
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Vem) valor-p nominal		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Enco300) valor-p (log-rank estratificado) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Respostas gerais confirmadas			
Taxa de respostas gerais, n (%) (IC 95%)	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 (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Duração da resposta			
Mediana, meses (IC 95%)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)

IC: intervalo de confiança; resposta completa (CR do inglês *complete response*); doença estável (SD, do inglês *stable disease*), taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) = (CR+PR+SD+PD), aplica-se apenas a pacientes sem uma lesão alvo que não atingiu CR ou tem PD; NE: não estimável; PFS: sobrevida livre de progressão; resposta parcial (PR, do inglês *partial response*); Vem: vemurafenibe.

^a Razão de Risco (HR, do inglês *hazard ratio*) baseado em um modelo de risco proporcional estratificado de Cox

^b Valor-p long-rank (2 lados)

Qualidade de Vida (QoL, do inglês *quality of life*) (data de corte: 19 de maio de 2016)

Para explorar as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde, status funcional, sintomas do melanoma, reações adversas relacionadas ao tratamento e os resultados relatados pelos pacientes (PRO, do inglês *patient response outcomes*), foram utilizados a Avaliação Funcional para Terapia de Câncer - Melanoma (FACT-M - *Functional*

Assessment of Cancer Therapy Melanoma), o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*) e o exame *EuroQoL-5dimensões-5níveis* (EQ-5D-5L). Uma deterioração definitiva de 10% no FACT-M e no EORTC QLQ-C30 foi significativamente retardada nos pacientes tratados com Combo450 em relação a outros tratamentos. A mediana do tempo para a deterioração definitiva de 10% na escala FACT-M não foi atingida no braço do Combo 450 e foi de 22,1 meses (IC 95%: 15,2, NE) no braço do vemurafenibe com um HR para a diferença de 0,46 (IC 95%: 0,29, 0,72). A análise do tempo para deterioração definitiva de 10% na escala EORTC QLQ-C30 forneceu resultados semelhantes.

Os pacientes que receberam o Combo 450 não relataram mudança ou ligeira melhora na variação média em relação à pontuação basal da escala EQ-5D-5L em todas as consultas, enquanto os que receberam vemurafenibe ou encorafenibe referiram piora em todas as visitas (com diferenças estatisticamente significativas). Uma avaliação de mudança ao longo do tempo na pontuação acarretou a mesma tendência para o EORTC QLQ-C30 e em todas as visitas para o FACT-M.

Estudo CMEK162B2301, parte 2

A parte 2 do estudo CMEK162B2301 foi designada para avaliar a contribuição do binimetinibe para a combinação de encorafenibe e binimetinibe.

A PFS para o encorafenibe 300 mg via oral diariamente utilizada em combinação com o binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia (Combo 300, n=258) foi comparada com a PFS para o Enco 300 (n=280, incluindo 194 pacientes da parte 1 e 86 pacientes da parte 2). A inclusão na parte 2 iniciou após todos os pacientes da parte 1 serem randomizados.

Análise final de eficácia do Estudo CMEK162B2301, partes 1 e 2 (data de corte: 31 de março de 2023)

A análise final de eficácia foi consistente com os resultados da análise intermediária e mostrou um benefício na SG para o Combo 450 em relação ao vemurafenibe (HR 0,67 [IC 95%:0,53,0,84] com SG mediana de 33,6 meses vs 16,9 meses). Os resultados da SLP e TRO (por BIRC) também confirmaram um benefício numérico a favor do Combo 450, com uma SLP mediana 7,6 meses mais longa no braço Combo 450 em comparação com o vemurafenibe; ver todos os resultados finais detalhados de eficácia na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2 abaixo.

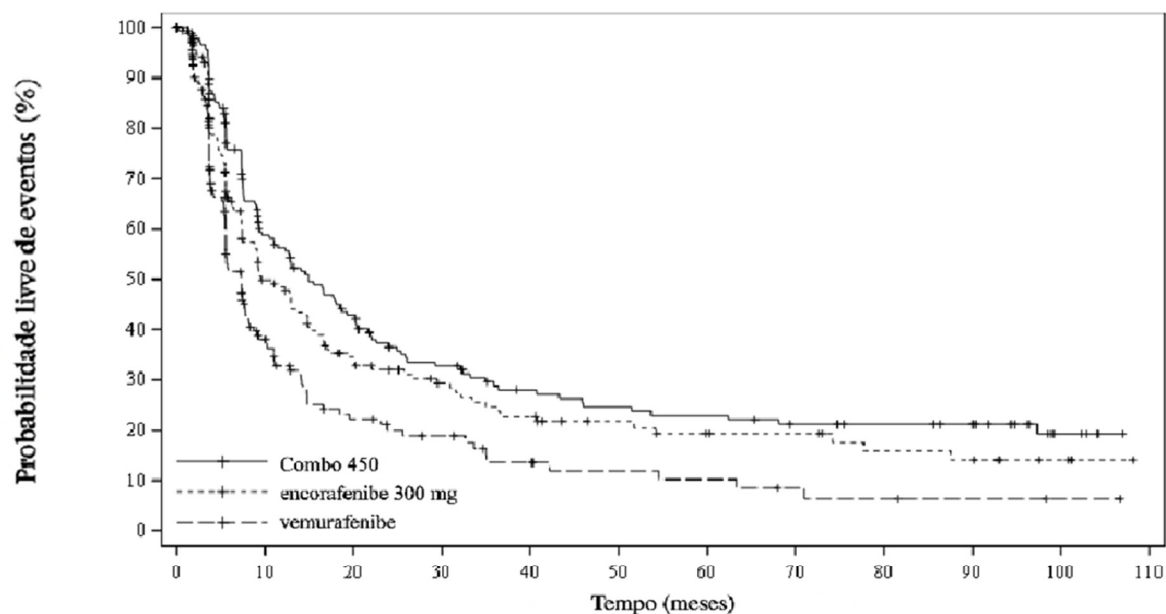
Além disso, a análise final da Parte 2 mostrou diferença numérica na SG para o Combo 300 (Parte 2) em relação à monoterapia Enco 300 (Partes 1+2) (HR 0,89 [IC 95%:0,72,1,09] com SG mediana de 27,1 meses [IC 95%:21,6-33,3] versus 22,7 meses [IC 95%: 19,3-29,3]). A SLP mediana permaneceu mais longa no braço Combo 300 (Parte 2) do que no grupo Enco 300 (Partes 1+2), com estimativas de SLP medianas de 12,9 meses (IC 95%: 10,9, 14,9) e 9,2 meses (IC 95%: 7,4, 11,1), respectivamente. A TRO confirmada (por BIRC) foi de 67,8% (IC 95%: 61,8, 73,5) e 51,4% (IC 95% 45,4, 57,4) nos braços de Combo 300 (Parte 2) e Enco 300 (Partes 1 + 2), respectivamente. Resultados semelhantes foram observados na avaliação do Pesquisador.

Tabela 2: Estudo CMEK162B2301: Resultados finais de SLP, SG e TRO confirmada (data limite: 31 de março de 2023)

	encorafenibe + binimetinibe N=192 (Combo 450)	encorafenibe N=194 (Enco 300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
Análise final, data limite: 31 de março de 2023			
SLP (por BIRC)			
Número de eventos (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediana ^a , meses (IC 95%)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^c (IC 95%) (vs Vem) Valor p do log-rank (unilateral)*	0,51 (0,39, 0,66) <0,0001	0,68 (0,53,0,88) 0,0017	

HR ^c (IC 95%) (vs Enco 300) Valor p do log-rank (unilateral)*	0,77 (0,60, 0,99) 0,0214		
SG			
Número de eventos (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , meses (IC 95%)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Probabilidade de sobrevida ^b % em 1 ano (IC 95%)	75,5 (68,8, 81,0)	74,6 (67,6, 80,3)	63,1 (55,7, 69,7)
% em 2 anos (IC 95%)	57,7 (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 (35,9, 50,2)
% em 3 anos (IC 95%)	46,5 (39,3, 53,4)	40,9 (33,6, 48,1)	31,4 (24,8, 38,2)
% em 5 anos (IC 95%)	34,7 (28,0, 41,5)	34,9 (27,9, 42,0)	21,4 (15,7, 27,8)
% em 9 anos (IC 95%)	26,0 (19,8, 32,5)	27,8 (21,1, 34,8)	18,2 (12,8, 24,3)
HR ^c (IC 95%) (vs Vem) Valor p do log-rank (unilateral)*	0,67 (0,53, 0,84) 0,0003	0,74 (0,58, 0,94) 0,0063	
HR ^c (IC 95%) (vs Enco 300) Valor p do log-rank (unilateral)*	0,93 (0,73, 1,19) 0,2821		
Melhor Resposta Geral Confirmada (segundo BIRC)			
TRO confirmada ^d , n (%) (IC 95%)	123 (64,1) (56,8, 70,8)	100 (51,5) (44,3, 58,8)	78 (40,8) (33,8, 48,2)
RC, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
RP, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
DE, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	155 (81,2) (74,8, 86,4)
Duração da Resposta (segundo BIRC)			
Mediana, meses (IC 95%)	18,6 (12,7, 27,6)	15,5 (11,1, 29,5)	12,3 (6,9, 14,5)
CI=Intervalo de confiança; RC=Resposta Completa; RP=Resposta parcial; DE=doença estável; DCR = Taxa de Controle de Doenças (RC+RP+DE+Não-RC/Não-PD); HR=razão de risco; TRO = taxa de resposta objetiva (RC+RP); RP e RC são confirmadas por avaliações repetidas realizadas no mínimo 4 semanas após o primeiro cumprimento dos critérios de resposta. ^a Mediana (tempo até o evento) e seus ICs de 95% são gerados pela estimativa de KM com o método de Brookmeyer & Crowley ^b Probabilidade de sobrevida (obtida a partir das estimativas de sobrevida de KM, fórmula de Greenwood usada para ICs) ^c Tanto o teste de log-rank quanto o modelo Cox PH são estratificados pelo estágio do IVRS AJCC e pelo status de desempenho do ECOG ^d IC estimado de 95% são obtidos usando o método exato de Clopper-Pearson *valor de p nominal			

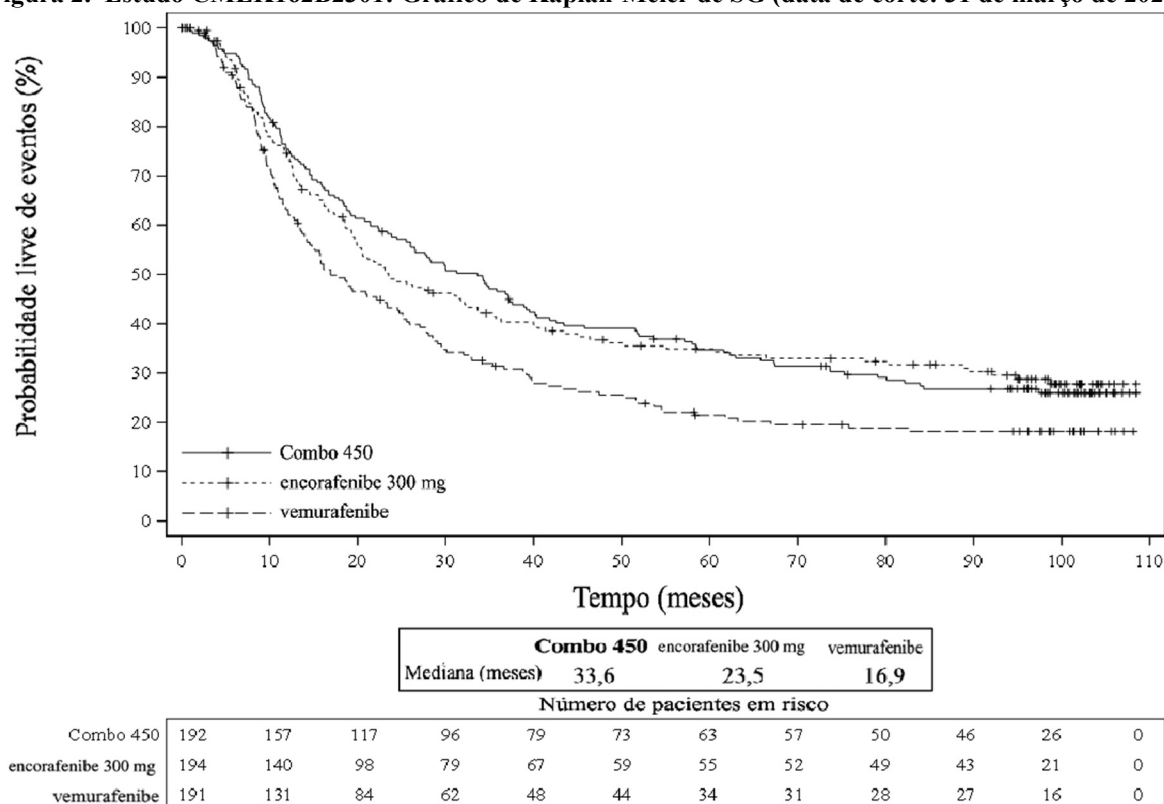
Figura 1. Estudo CMEK162B2301: Gráfico Kaplan-Meier do PFS pelo BIRC (data de encerramento: 31 de março de 2023)



	Combo 450	encorafenibe 300 mg	vemurafenibe
Mediana (meses)	14,9	9,6	7,3

	Número de pacientes em risco											
Combo 450	192	92	63	44	33	29	27	23	21	18	6	0
encorafenibe 300 mg	194	71	43	31	24	18	14	13	9	8	4	0
vemurafenibe	191	45	22	16	10	7	6	4	3	2	1	0

Figura 2. Estudo CMEK162B2301: Gráfico de Kaplan-Meier de SG (data de corte: 31 de março de 2023)



Câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E - Estudo ARRAY-818-302

O encorafenibe em associação com cetuximabe foi avaliado num ensaio multicêntrico, randomizado, aberto e controlado com comparador ativo (ARRAY 818-302, BEACON CRC). Os pacientes elegíveis deveriam apresentar câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E que tivessem progredido após 1 ou 2 regimes prévios. Os pacientes incluídos foram elegíveis para receber cetuximabe conforme localmente aprovado em relação ao status mutacional do gene RAS. Foi proibida a utilização prévia de inibidores RAF, inibidores MEK ou inibidores EGFR. A randomização foi estratificada pelo status de desempenho (ECOG), utilização prévia de irinotecano e formulação de cetuximabe.

Um total de 665 pacientes (1:1:1) foram randomizados para receber encorafenibe, 300 mg, por via oral, uma vez ao dia, em associação a cetuximabe na dose aprovada em bula (n=220), no grupo duplete, ou encorafenibe, 300 mg, por via oral, uma vez ao dia, em associação com binimetinibe, 45 mg, por via oral, duas vezes ao dia e cetuximabe na dose aprovada em bula (n=224), no grupo triplete ou irinotecano mais cetuximabe ou irinotecano/5-fluorouracil/ácido folínico (FOLFIRI) com cetuximabe, n=221), no grupo controle. O tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os desfechos de eficácia avaliados incluíram a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta global (ORR) avaliadas por um BIRC, comparando encorafenibe 300 mg em associação a cetuximabe *versus* o grupo controle. As outras medidas de eficácia encontram-se resumidas na Tabela 3 abaixo.

A idade mediana dos pacientes foi de 61 anos (intervalo 26-91), 47% eram do sexo masculino e 83% caucasianos. Cinquenta e um por cento dos pacientes apresentava um status de desempenho ECOG na linha basal de 0, 51% e haviam recebido irinotecano previamente; 46,8% dos pacientes tinham pelo menos 3 órgãos com envolvimento tumoral no basal.

A duração mediana da exposição foi de 3,2 meses nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe e 1,4 meses nos pacientes tratados com irinotecano/cetuximabe ou FOLFIRI/cetuximabe (braço controle). Nos pacientes tratados com a associação de encorafenibe 300 mg e cetuximabe, a mediana da intensidade da dose relativa (RDI) foi de 98% para encorafenibe e de 93,5% para cetuximabe. No braço controle, a mediana

da RDI foi de 85,4% para cetuximabe, 75,7% para irinotecano e no subgrupo de pacientes que receberam ácido folínico e 5-FU, a mediana da RDI foi de 75,2% e 75%, respectivamente.

O grupo duplete de encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa da OS, da ORR e da PFS em comparação ao controle. Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 3 e nas Figuras 3 e 4.

Os resultados de eficácia com base na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação do comitê central independente.

Tabela 3: Estudo ARRAY-818-302: Resultados de Eficácia

	encorafenibe com cetuximabe	Irinotecano com cetuximabe ou FOLFIRI com cetuximabe (Controle)
Data de corte: 11 de fevereiro de 2019 (Análise primária)		
OS		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (IC 95%) ^{b,c} (vs. controle)	0,60 (0,41-0,88)	
Valor p ^{b,c}	0,0002	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
TRO (por BIRC)		
Número de pacientes ^c	113	107
TRO n (%) (IC 95%) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Valor p ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (IC 95%) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (por BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de acontecimentos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
Valor p ^{b,d}	< 0,0001	
Análise atualizada, data de corte: 15 de agosto de 2019		
OS		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (IC 95%) ^b (vs. controle)	0,61 (0,48; 0,77)	
Valor p ^{b,d,h}	< 0,0001	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
TRO (por BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
TRO n (%) (IC 95%) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Valor p ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%)	167 (75,9)	69 (31,2)

(IC 95%) ^f	(69,7; 81,4)	(25,2; 37,8)
PFS (por BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de acontecimentos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (IC 95%) ^b	0,44 (0,35; 0,55)	
Valor p ^{b,d,h}	< 0,0001	

IC: intervalo de confiança; resposta completa (CR do inglês *complete response*); doença estável (SD, do inglês *stable disease*), taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) = (CR+PR+SD+PD), aplica-se apenas a pacientes sem uma lesão alvo que não atingiu CR ou tem PD); NE: não estimável; PFS: sobrevida livre de progressão; resposta parcial (PR, do inglês *partial response*); Vem: vemurafenibe.

^a Fase 3, randomizado, Conjunto de Análise Completo

^b Estratificado por Índice de Desempenho ECOG, formulação de cetuximabe, e uso prévio de irinotecano no momento da randomização

^c IC repetido derivado usando os limites de Lan DeMets O'Brien-Fleming associados à fração de informação observada na análise interina

^d Unilateral

^e Entre os primeiros 331 pacientes randomizados

^f Método de Clopper-Pearson

^g Teste Cochran Mantel-Haenszel

^h Valor p nominal

Figura 3: Estudo ARRAY-818-302: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (data de corte: 11 de fevereiro de 2019)

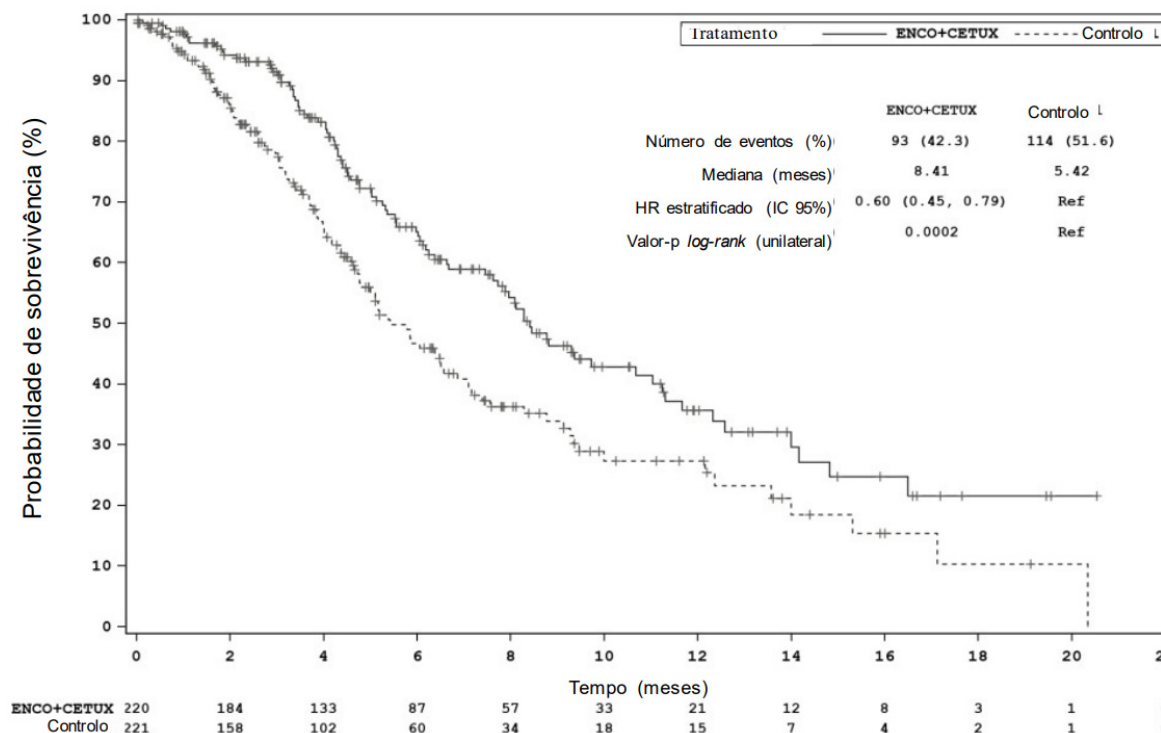
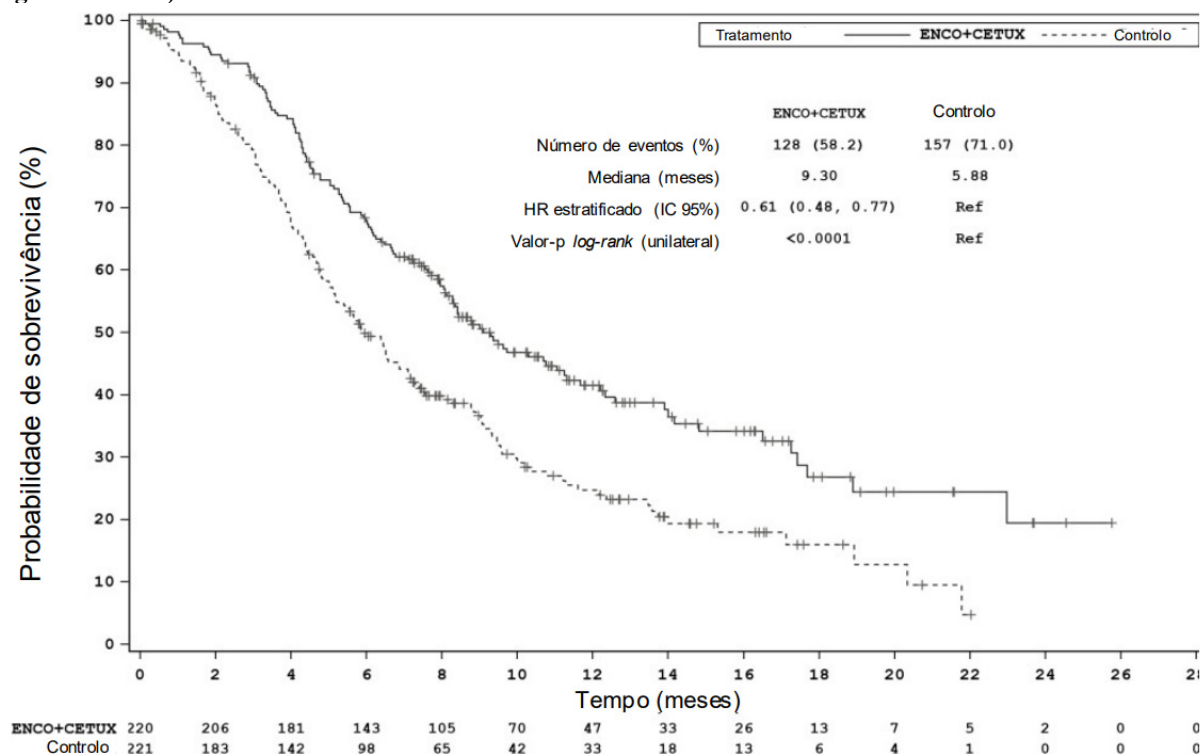


Figura 4: Estudo ARRAY-818-302: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (data de corte: 15 de agosto de 2019)



Câncer colorretal (CRC) metastático positivo para mutação BRAF V600E-BRAFTOVI com cetuximabe e mFOLFOX6

Braftovi® em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 foi avaliado em um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado por ativo (BREAKWATER CRC; NCT04607421). Os pacientes elegíveis deveriam ter câncer colorretal (CRC) metastático positivo para mutação BRAF V600E, conforme detectado usando o kit de reação em cadeia da polimerase (PCR) Qiagen therascreen BRAF V600E RGQ. Outros critérios de elegibilidade principais incluíram ausência de tratamento sistêmico anterior no contexto metastático, ausência de tratamento anterior com qualquer inibidor seletivo da BRAF ou inibidor do EGFR, tumor que não seja elevado em termos de instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiente em reparo com inadequação (dMMR), a menos que o paciente não seja elegível para receber inibidores do ponto de controle imunológico e status de desempenho 0-1 pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A randomização foi estratificada por status de desempenho do ECOG (0 versus 1) e região (EUA/Canadá versus Europa versus Resto do Mundo).

Os pacientes foram inicialmente randomizados em 1:1:1 para um dos seguintes braços de tratamento, e depois em 1:1 após a descontinuação da inclusão no braço Braftovi®+cetuximabe:

- Braftovi® 300 mg por via oral uma vez ao dia em associação com cetuximabe (braço Braftovi®+cetuximabe; descontinuado após a randomização de 158 pacientes)
- Braftovi® 300 mg por via oral uma vez ao dia em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 (braço Braftovi®+cetuximabe+mFOLFOX6)
- mFOLFOX6, FOLFOXIRI, ou CAPOX, cada um com ou sem bevacizumabe (braço de controle)

A dosagem de cetuximabe em ambos os braços de tratamento do Braftovi® foi de 500 mg/m² de cetuximabe em infusão IV a cada duas semanas. Os pacientes no braço Braftovi®+cetuximabe+mFOLFOX6 receberam mFOLFOX6 a cada duas semanas (infusão IV de oxaliplatina 85 mg/m², infusão IV de leucovorina 400 mg/m²; bolus IV de 5-FU 400 mg/m², depois infusão IV contínua de 5-FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas).

Os pacientes no braço controle receberam mFOLFOX6 a cada duas semanas (infusão IV de oxaliplatina 85 mg/m²; infusão IV de leucovorina 400 mg/m²; bolus IV de 5-FU 400 mg/m², depois infusão IV contínua de 5-FU 2400 mg/m² durante 46-48 horas), CAPOX a cada três semanas (infusão IV de oxaliplatina 130 mg/m² e comprimido oral de capecitabina 1.000 mg/m² 2x/dia (dias 1-14), ou FOLFOXIRI a cada duas semanas [infusão IV de irinotecano 165 mg/m²; infusão IV de oxaliplatina 85 mg/m²; infusão IV de leucovorina 400 mg/m²; infusão IV

continua de 5-FU 2.400 ou 3.200 mg/m² durante 46-48 horas (de acordo com o padrão de cuidado local)], com ou sem bevacizumabe administrado de acordo com as instruções de prescrição.

O tratamento continuou até progressão da doença de acordo com análise central independente em caráter cego (BICR), toxicidade inaceitável, retirada do consentimento/assentimento, perda de acompanhamento ou morte. Somente os resultados do regime aprovado (Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6) são descritos abaixo.

A principal medida do desfecho de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada conforme avaliada pela BICR e foi avaliada nos primeiros 110 participantes randomizados em cada braço. A medida do desfecho de eficácia adicional incluiu a duração da resposta (DoR) conforme avaliada pela BICR.

Um total de 236 pacientes foi randomizado no braço Braftovi®+cetuximabe+mFOLFOX6 e 243 no braço controle. Desses pacientes, a idade mediana era de 61 anos; 49,5% eram mulheres; 59,5% eram brancas e 37,4% eram asiáticas. 54,3% tinham desempenho de ECOG na avaliação basal de status 0.

Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na ORR comparada ao comparador ativo. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Resultados de eficácia de Braftovi® com cetuximabe e mFOLFOX6

Parâmetro de eficácia	Braftovi® com cetuximabe e mFOLFOX6 N=110	mFOLFOX6 ± bevacizumabe ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe ou CAPOX ± bevacizumabe N=110
Taxa de resposta objetiva confirmada (por BICR)		
ORR (IC 95%)	60,9% (51,6, 69,5)	40,0% (31,3, 49,3)
RC	2,7%	1,8%
RP	58,2%	38,2%
Valor p ^a	0,0008	
Duração da resposta (por BICR)		
DoR mediana, meses (IC 95%)	13,9 (8,5, NE)	11,1 (6,7, 12,7)
% com DoR ≥ 6 meses	68,7%	34,1%
% com DoR ≥ 12 meses	22,4%	11,4%

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DoR = duração da resposta; N = número de pacientes; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; RP = resposta parcial.

a) Estratificado por status de desempenho do ECOG e região geográfica na randomização. Teste de Cochran-Mantel-Haenszel; testado com nível alfa unilateral de 0,001.

Câncer colorretal metastático (CCRM) positivo para mutação BRAF V600E- Braftovi® com cetuximabe e FOLFIRI

Braftovi® em combinação com cetuximabe e FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina e irinotecano) foi avaliado em uma coorte separada do ensaio randomizado, controlado com ativo, aberto e multicêntrico (BREAKWATER CRC; NCT04607421). Foi exigido que os pacientes elegíveis apresentassem câncer colorretal (CCR) metastático positivo para mutação BRAF V600E, conforme detectado usando o kit de reação de polimerase em cadeia (PCR) BRAF V600E RGQ da Qiagen therascreen. Outros critérios de elegibilidade importantes incluíram nenhum tratamento sistêmico prévio no cenário metastático, ausência de tratamento prévio com qualquer inibidor seletivo de BRAF ou inibidor de EGFR, tumor que não seja de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiente em reparo de incompatibilidade (dMMR), a menos que o paciente não seja elegível para receber inibidores do ponto de controle imunológico, tumor que não apresente mutação de RAS ou para o qual o status de mutação de RAS seja desconhecido, e status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1. A randomização foi estratificada pelo status de desempenho do ECOG (0 versus 1).

Os pacientes foram randomizados 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- Braftovi® 300 mg via oral uma vez por dia em combinação com cetuximabe 500 mg/m² por infusão IV a cada 2 semanas e FOLFIRI [irinotecano 180 mg/m² (infusão IV de 90 minutos); leucovorina 400 mg/m² (infusão IV de 120 minutos); e 5-FU (400 mg/m² em bolus IV, em seguida 5-FU 2400 mg/m² por infusão IV contínua durante 46-48 horas)] (braço Braftovi® +cetuximabe+ FOLFIRI)

- FOLFIRI [irinotecano 180 mg/m² (infusão IV de 90 minutos); leucovorina 400 mg/m² (infusão IV de 120 minutos); e 5-FU (400 mg/m² em bolus IV, em seguida 5-FU 2400 mg/m² por infusão IV contínua durante 46-48 horas)] e bevacizumabe (opcional fornecido de acordo com as informações para prescrição).

O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, perda de acompanhamento ou óbito.

A principal medição de desfecho de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada, conforme avaliada pela BICR. Uma medição adicional do desfecho de eficácia incluiu a duração da resposta (DdR), conforme avaliada pela BICR.

Um total de 73 pacientes foi randomizado para o braço Braftovi®+cetuximabe+FOLFIRI e 74 para o braço controle. Desses pacientes, a idade mediana foi 62 anos, 54% eram do sexo feminino, 61% eram brancos, 33% eram asiáticos, 1% eram nativos havaianos ou outras ilhas do Pacífico, 1% eram multirraciais, 0% eram negros ou afro-americanos, 3% não foram relatados. 10% eram hispânicos ou latinos, 83% eram não hispânicos ou latinos e 7% não foram relatados. Sessenta por cento (60%) apresentavam status de desempenho do ECOG basal de 0.

Braftovi® em combinação com cetuximabe e FOLFIRI demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na TRO em comparação com o comparador ativo. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia para Braftovi® com cetuximabe e FOLFIRI

Parâmetro de eficácia	Braftovi® com cetuximabe e FOLFIRI N = 73	FOLFIRI com ou sem bevacizumabe N = 74
Taxa de resposta objetiva (de acordo com BICR)		
TRO (IC de 95%)	64% (53%, 74%)	39% (29%, 51%)
RC	4,1%	1,4%
RP	60%	38%
Valor <i>p</i> ^a	0,0011	
Duração da resposta (de acordo com BICR)		
DdR mediana, meses (IC de 95%)	NE (NE, NE)	NE (7,0, NE)
% com DdR ≥6 meses	57%	35%

IC = Intervalo de confiança; RC = Resposta completa; DdR = Duração da resposta; N = Número de pacientes; NE = Não estimável; TRO = Taxa de resposta objetiva; RP = Resposta parcial.

- a. Estratificado por status de desempenho do ECOG na randomização. Teste de Cochran-Mantel-Haenszel; testado em nível alfa unilateral de 0,025.

Câncer de pulmão de não pequenas células metastático positivo para mutação BRAF V600E (PHAROS)

Braftovi® em combinação com binimetinibe foi avaliado em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em pacientes com CPNPC positivo para mutação BRAF V600E “(PHAROS; NCT #03915951). Os pacientes deveriam ter CPNPC metastático confirmado histologicamente com uma mutação BRAF V600E, idade igual ou superior a 18 anos, status de desempenho ECOG de 0 ou 1 e doença mensurável. Os pacientes devem ter recebido 0 ou 1 linha prévia de terapia sistêmica no cenário metastático. O uso prévio de inibidores de BRAF ou inibidores de MEK não foi permitido. A medida do resultado primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO) e um resultado secundário chave de eficácia foi a duração da resposta (DDR). Ambos estavam de acordo com RECIST v1.1 conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC).

Um total de 98 pacientes foi incluído e tratado com Braftovi® em combinação com binimetinibe, 59 pacientes não foram tratados anteriormente. A idade mediana foi de 70 anos (47 a 86 anos), 53% eram mulheres, 88% eram caucasianos, 13% eram fumantes, 57% eram ex-fumantes e 74% tinham um status de desempenho de ECOG basal de 1. Todos os pacientes tinham doença metastática, dos quais 8% tinham metástases cerebrais no início do estudo e 97% tinham adenocarcinoma.

Os resultados de eficácia para pacientes com CPNPC metastático positivo para mutação BRAF V600E estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia para PHAROS

Parâmetro de eficácia	Braftovi® com binimetinibe	
	Sem Tratamento Prévio (N = 59)	Tratados Anteriormente (N = 39)
Taxa de resposta objetiva (por Revisão Central Independente)		
TRO (IC de 95%)	75% (62, 85)	46% (30, 62)
Resposta completa	15%	10%
Resposta parcial	59%	36%
Duração da Resposta	N = 44	N = 18
DDR mediana, meses (IC de 95%)	NE (23,1, NE)	16,7 (7,4, NE)
% com DDR ≥6 meses	75%	67%
% com DDR ≥9 meses	70%	56%
% com DDR ≥12 meses	59%	33%

IC = intervalo de confiança; DDR = duração da resposta; N = número de pacientes; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na análise de segurança de estudos agrupados, a incidência de novo prolongamento de QTc>500ms foi de 0,7% (2/268) no grupo encorafenibe 450mg mais binimetinibe e de 2,5% (5/203) no grupo encorafenibe como agente único. O prolongamento de QTc>60ms comparado aos valores do pré-tratamento foi observado em 4,9% (13/268) dos pacientes no grupo encorafenibe mais binimetinibe e em 3,4% (7/204) no grupo encorafenibe como agente único.

Na análise de segurança do conjunto de segurança de Fase 3 (ARRAY-818-302) na indicação CCRm, a incidência de novo prolongamento do QTcF >500 ms foi de 3,2% (7/216) e o prolongamento QTcF >60 ms em comparação com os valores pré-tratamento foi observado em 8,8% (19/216) dos pacientes do braço encorafenibe + cetuximabe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenibe em um ou mais subgrupos da população pediátrica no melanoma (vide item 8. Posologia e Modo de Usar para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenibe em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma colorretal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar para informação sobre utilização pediátrica).

Referências Bibliográficas

1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(5):603-615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6;
2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1315-1327.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor de cinase de proteína, código ATC: L01XE46

Mecanismo de ação

O encorafenibe é uma pequena molécula, inibidora potente e altamente seletiva da cinase RAF por competição com o ATP.

A metade da concentração inibitória máxima (CI50) do encorafenibe contra as enzimas BRAF V600E, BRAF e CRAF foi determinada como sendo 0.35, 0.47 e 0.30 nM, respectivamente. A meia-vida da dissociação do



encorafenibe foi >30 horas e resultou em inibição prolongada de pERK. O encorafenibe suprime a via RAF/MEK/ERK em células tumorais que expressam várias formas mutadas de cinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, o encorafenibe inibe in vitro e in vivo o crescimento de células de melanoma com mutação BRAF V600E, D e K. O encorafenibe não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK em células que expressam BRAF do tipo selvagem.

Combinação com binimetinibe

O encorafenibe e o binimetinibe (um inibidor de MEK, vide item 3. Características Farmacológicas da bula do Mektovi®) inibem a via MAPK, resultando em alta atividade antitumoral.

Adicionalmente, a combinação de encorafenibe e binimetinibe preveniu o aparecimento de resistência in vivo nos xenoinxertos de melanoma humano com mutação BRAF V600E.

Em um modelo de xenoinxerto derivado de paciente com CPNPC positivo para mutação BRAF V600E em camundongos, a coadministração de encorafenibe e binimetinibe resultou em maior atividade antitumoral, em comparação ao tratamento com qualquer um dos medicamentos isoladamente, no que diz respeito à inibição do crescimento tumoral, bem como ao retardo do crescimento tumoral após a interrupção da dosagem.

Associação com cetuximabe

Um dos principais mecanismos de resistência de pacientes com CCRm com mutação BRAF, em relação aos inibidores RAF, tem sido a identificação da reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, por exemplo, encorafenibe, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximabe, têm demonstrado uma melhora da eficácia antitumoral em modelos não clínicos.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do encorafenibe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com tumores sólidos, incluindo melanoma avançado e irressecável ou metastático, portador de mutação BRAF V600E ou K e em pacientes adultos com câncer colorretal metastático com uma mutação BRAF V600E. A farmacocinética do encorafenibe demonstrou ter dose aproximada linear após doses únicas e múltiplas. Após a repetição de dose uma vez ao dia, as condições de estabilidade foram atingidas em 15 dias. A taxa de acumulação de, aproximadamente, 0,5 é, provavelmente, devida à indução automática do CYP3A4. A variabilidade inter- indivíduos (CV%) da área sobre a curva (AUC, do inglês *area under curve*) varia entre 12,3% e 68,9%.

Absorção

Após a administração oral, o encorafenibe é rapidamente absorvido com um Tmax médio de 1,5 a 2 horas. Em seguida a uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, pelo menos 86% da dose de encorafenibe é absorvida. A administração de uma dose única de 100 mg de encorafenibe com uma refeição rica em gordura e elevado teor calórico diminuiu a Cmax em 36%, enquanto a AUC permaneceu inalterada. Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis indicou que a extensão da exposição do encorafenibe não foi alterada na presença de um agente que altere o pH gástrico (rabeprazol).

Distribuição

O encorafenibe é moderadamente (86,1%) ligado a proteínas plasmáticas humanas in vitro. Após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, a média do desvio padrão (SD, do inglês *standard deviation*) da relação entre a concentração sanguínea e a plasmática é de 0,58 (0,02) e a média (CV%) do volume aparente de distribuição (Vz/F) do encorafenibe é de 226 L (32,7%).

Biotransformação

O metabolismo é a principal via de depuração do encorafenibe (aproximadamente 88% da dose radioativa recuperada), após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C]. A reação de biotransformação predominante do encorafenibe foi a N-desalquilação. Outras vias metabólicas envolvem hidroxilação, hidrólise carbamato, glucuronidação indireta e formação de glicose conjugada.

Eliminação

Após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, a radioatividade foi eliminada igualmente tanto nas fezes como na urina (média de 47,2%). Na urina, 1,8% da radioatividade foi eliminada com encorafenibe. A depuração aparente (CL/F) média (CV%) do encorafenibe foi de 27,9 L/h (9,15%). A mediana (variação) da meia-vida terminal do encorafenibe foi de 6,32h (3,74 a 8,09h).

Interações medicamentosas

Efeito da enzima CYP no encorafenibe

O encorafenibe é metabolizado pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6. In vitro, previa-se que a CYP3A4 fosse a principal enzima que contribui para a depuração oxidativa total do encorafenibe em microsomas hepáticos humanos (~83,3%), seguido por CYP2C19 e CYP2D6 (~16,0% e 0,71%, respectivamente).

O efeito da coadministração de um indutor forte da CYP3A4 sobre a exposição ao encorafenibe não foi estudado em um ensaio específico. A administração de doses repetidas de encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia em pacientes com melanoma com modafinila, um indutor moderado da CYP3A4, diminuiu a AUC no estado de equilíbrio do encorafenibe em 24% e a $C_{\text{máx}}$ em 20%, em comparação com o encorafenibe isoladamente.

Efeito do encorafenibe nos substratos de CYP

Experimentos in vitro indicam que o encorafenibe é um inibidor reversível relativamente potente de UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4/5, bem como um inibidor tempo dependente de CYP3A4. O encorafenibe induziu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 em hepatócitos primários humanos.

A administração de doses repetidas de 450 mg de encorafenibe uma vez ao dia e 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia em pacientes com melanoma com uma dose única de coquetel de substrato com sonda CYP reduziu a AUC em 82% e a $C_{\text{máx}}$ em 74% de midazolam 2 mg (substrato da CYP3A4). Diminuiu a AUC em 17% e não alterou a $C_{\text{máx}}$ do omeprazol 20 mg (substrato da CYP2C19) e aumentou a AUC em 27% e a $C_{\text{máx}}$ em 13% da cafeína 50 mg (substrato da CYP1A2). Diminuiu a razão das concentrações do metabólito de losartana E3174 e losartana (substrato da CYP2C9) na urina em 28% e não alterou a razão das concentrações do metabólito de dextrometorfano (dextrometorfano) e dextrometorfano (substrato da CYP2D6) na urina. Estes resultados indicam uma indução forte da CYP3A4, inibição leve da CYP1A2 e nenhum impacto na farmacocinética dos substratos da CYP2C19. A partir dos dados urinários, a potência inibitória sobre a CYP2C9 e CYP2D6 não pode ser finalmente concluída. Não existem dados disponíveis para metabolizadores fracos da CYP2D6.

Uma dose única de 450 mg de encorafenibe e 45 mg de binimetinibe reduziu a AUC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona 75 mg (substrato da CYP2B6) em $\leq 25\%$. A administração repetida de 450 mg de encorafenibe diariamente e 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia reduziu a AUC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona em $\leq 26\%$ e aumentou a AUC do metabólito ativo hidroxibupropiona em 49%, indicando indução leve.

Para a coadministração com substratos de UGT1A1, que são submetidos à extração intestinal, espera-se uma interação menor a moderada. Embora o binimetinibe seja um substrato de UGT1A1, ele não é submetido à extração intestinal e, portanto, não é esperado nenhuma interação medicamentosa com o encorafenibe. Além disso, não foram observadas diferenças na exposição clinicamente quando binimetinibe é coadministrado com encorafenibe.

Efeito dos transportadores no encorafenibe

Constatou-se que o encorafenibe é um substrato de transportadores de glicoproteína P (P-gp). É improvável que a inibição da P-gp resulte em um aumento clinicamente relevante nas concentrações de encorafenibe, uma vez que este exibe uma elevada permeabilidade intrínseca. O envolvimento de diversas famílias de transportadores de captação (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e OATPB1) foi investigado in vitro utilizando inibidores de transportadores relevantes. Os dados sugerem que os transportadores de captação hepática não estão envolvidos na distribuição do encorafenibe nos hepatócitos humanos primários.

Efeito do encorafenibe nos transportadores

A administração repetida de encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia com uma dose única de rosuvastatina (um substrato OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) aumentou a C_{max} da rosuvastatina em 2,7 vezes e a AUC em 1,6 vezes, indicando uma inibição leve de OATP1B1, OATP1B3 e/ou transportadores BCRP.

In vitro, o encorafenibe inibiu o transportador hepático OCT1, porém é improvável que seja um inibidor eficaz clinicamente. Com base em estudos in vitro, existe o potencial do encorafenibe inibir os transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3 em concentrações clínicas. Ademais, o encorafenibe pode inibir o P-gp no intestino nas concentrações clínicas esperadas.



Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia do encorafenibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

Idade

Com base em uma análise farmacocinética populacional, verificou-se que a idade é uma covariável no volume de distribuição do encorafenibe, porém com alta variabilidade. Dada à pequena magnitude dessas alterações e a alta variabilidade, é pouco provável que sejam clinicamente relevantes, e nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Gênero

Baseado em uma análise farmacocinética populacional, o gênero não foi considerado um modelo relevante de covariável na depuração ou no volume de distribuição. Como resultado, nenhuma alteração importante na exposição do encorafenibe é esperada com base no gênero.

Peso corporal

Com base em uma análise farmacocinética populacional, o peso corporal foi considerado um modelo relevante de covariável na depuração e no volume de distribuição. No entanto, devido à pequena magnitude da alteração na depuração e a alta variabilidade no volume de distribuição previsto no modelo, é improvável que o peso tenha uma influência clinicamente relevante na exposição do encorafenibe em adultos.

Etnia

Não há dados suficientes para avaliar potenciais diferenças na exposição do encorafenibe devido à raça ou etnia.

Insuficiência hepática

Os resultados de um estudo clínico específico indicam uma exposição total ao encorafenibe, 25% mais elevada em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com função hepática normal. Isso se traduz em um aumento de 55% do encorafenibe não ligado.

A farmacocinética do encorafenibe não foi clinicamente avaliada em pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh). Como o encorafenibe é principalmente metabolizado e eliminado por via hepática, com base no modelo PBPK, os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave podem apresentar maiores aumentos na exposição do que aqueles com insuficiência leve. Não há como fazer qualquer recomendação posológica em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência renal

O encorafenibe sofre mínima eliminação renal. Nenhum estudo clínico formal foi realizado para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do encorafenibe.

Em uma análise farmacocinética populacional, não se observou uma tendência clara na CL/F do encorafenibe nos pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a 90 mL/min/1.73m²) ou moderada (eGFR 30 a 59 mL/min/1.73m²) em comparação com indivíduos com função renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m²). Foi prevista uma pequena diminuição na CL/F (≤ 5%) para pacientes com insuficiência renal leve e moderada, o que, provavelmente, não é clinicamente relevante. A farmacocinética do encorafenibe não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade em ratos, com duração de 4 semanas e 13 semanas, observou-se sinais clínicos, redução do peso corporal, redução dos epidídimos e do peso da próstata, além de achados microscópicos nos testículos, epidídimos, estômago e pele. A reversibilidade parcial desses achados foi observada após um período de recuperação de quatro semanas.

Adicionalmente, no estudo de 13 semanas observaram-se alterações patológicas reversíveis em doses ≥ 100mg/kg/d. Nenhum nível sem efeitos adversos observáveis (NOEL, do inglês *no observed effect level*) pode ser estabelecido para o estudo de 4 semanas. O NOEL para o estudo de 13 semanas foi mais de 10 vezes a exposição terapêutica humana.



No estudo de toxicidade em macacos, com duração de 4 semanas e 13 semanas, observaram-se episódios isolados/espórâdicos de emese e diarreia, bem como lesões oftálmicas, ligeiramente acima das exposições terapêuticas humanas. As lesões oftálmicas eram parcialmente reversíveis e consistiam em uma separação ou descolamento na retina entre as hastes externas e a camada de cones e o epitélio pigmentar da retina na mácula central na fôvea. Essa observação foi semelhante à descrita em humanos como coriorretinopatia serosa central ou retinopatia serosa central.

O encorafenibe não é genotóxico.

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com o encorafenibe. Nos estudos de toxicologia em ratos de 13 semanas, o tratamento com encorafenibe a 6 mg/kg/d (nível de dose mais de 5 vezes a exposição humana na dose terapêutica) resultou em diminuição do peso dos testículos e epidídimo com degeneração tubular e oligospermia. No estudo de 13 semanas, a reversibilidade parcial foi observada no nível de dose mais alto (60 mg/kg/d).

O estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos indicou que o encorafenibe induziu toxicidade fetal com pesos fetais mais baixos e atraso no desenvolvimento esquelético.

O mesmo tipo de estudo em coelhos indicou que o encorafenibe induziu toxicidade fetal com menores pesos fetais e alterações transitórias no desenvolvimento esquelético. Observou-se dilatação do arco aórtico em alguns fetos.

O encorafenibe foi fototóxico em um Teste de Captura de Vermelho Neutro 3T3 in vitro. O encorafenibe não foi um sensibilizante no ensaio de sensibilização em camundongo in vivo. Coletivamente, esses dados indicam que o encorafenibe tem risco de potencial fototóxico e risco mínimo de sensibilização em doses terapêuticas em pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O encorafenibe deve ser administrado em associação com binimetinibe (para pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600), em associação com cetuximabe ou em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 ou FOLFIRI (para pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E). Para informação adicional sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com binimetinibe, cetuximabe e componentes individuais do mFOLFOX ou FOLFIRI, vide item 5. Advertências e Precauções da bula de Mektovi® (binimetinibe), do cetuximabe, fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina ou irinitecano.

Teste de mutação BRAF

Antes de tomar encorafenibe, os pacientes devem ter confirmação de melanoma metastático ou irresssecável com mutação BRAF V600 ou câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E utilizando um teste validado. A eficácia e segurança do encorafenibe foram estabelecidas apenas em pacientes com melanomas com mutações BRAF V600E e V600K ou tumores colorretal que expressam mutação BRAF V600E. O encorafenibe não deve ser utilizado em pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem. O encorafenibe não deve ser usado em pacientes com melanoma maligno BRAF tipo selvagem ou câncer colorretal BRAF tipo selvagem.

O encorafenibe em combinação com binimetinibe em pacientes que progrediram com um inibidor BRAF

Há uma limitação de dados para uso da combinação de encorafenibe e binimetinibe em pacientes que progrediram após a utilização prévia de inibidor de BRAF para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600. Esses dados mostram que a eficácia da combinação é menor nestes pacientes.

O encorafenibe em combinação com binimetinibe em pacientes com metástases cerebrais

Os dados de eficácia da combinação de encorafenibe e binimetinibe em pacientes com melanoma com mutação BRAF V600 e metástases cerebrais são limitados. (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Disfunção ventricular esquerda (LVD, do inglês *left ventricular dysfunction*)

A LVD definida como reduções sintomáticas ou assintomáticas na fração de ejeção foi relatada quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe. Recomenda-se que a fração de ejeção do ventrículo



esquerdo (LVEF, do inglês *left ventricular ejection fraction*) seja avaliada por ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica (MUGA, do inglês *multi-gated acquisition*) antes do início do encorafenibe e binimetinibe, um mês após o início e depois trimestralmente, aproximadamente, ou com mais frequência, conforme indicação clínica durante o tratamento. Se, durante o tratamento, a LVD ocorrer, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Mektovi®.

A segurança do encorafenibe em combinação com o binimetinibe não foi estabelecida em pacientes com LVEF basal abaixo de 50% ou abaixo dos limites institucionais inferiores do normal. Portanto, nesses pacientes, o binimetinibe deve ser utilizado com cautela e para qualquer disfunção ventricular esquerda sintomática, LVEF grau 3-4 ou redução absoluta da LVEF basal $\geq 10\%$, o binimetinibe e o encorafenibe devem ser descontinuados e a LVEF deve ser avaliada a cada 2 semanas até a recuperação.

Hemorragia

Hemorragias, incluindo os principais eventos hemorrágicos, podem ocorrer com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas). O risco de hemorragia pode aumentar com o uso concomitante de anticoagulante e terapia antiplaquetária. A ocorrência de eventos hemorrágicos grau 3 deve ser controlada com interrupção da dose ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 9 em Posologia e Modo de Usar) e conforme clinicamente indicado.

Toxicidades oculares

As toxicidades oculares, incluindo uveíte, irite e iridociclite, podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado. O descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) também foi relatado em pacientes tratados com encorafenibe em combinação com binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas).

Os pacientes devem ser avaliados em cada visita para sintomas novos ou agravamento de comprometimento visual. Se forem identificados novos sintomas ou agravamento de comprometimento visual, incluindo visão central diminuída, visão turva ou perda de visão, recomenda-se um exame oftalmológico imediato.

Se ocorrer uveíte, incluindo iridociclite e irite, durante o tratamento, vide item 9. Reações Adversas.

Se, durante o tratamento, o paciente desenvolver distrofia epitelial pigmentar da retina (RPED, do inglês *retinal pigment epithelial dystrophy*) ou oclusão da veia central da retina (RVO, do inglês *retinal vein occlusion*), vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Mektovi® para orientação.

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT foi observado em pacientes tratados com inibidores de BRAF. Um estudo minucioso do intervalo QT para se avaliar o potencial prolongamento do intervalo QT associado ao encorafenibe não foi realizado.

No geral, os resultados sugerem que o encorafenibe como agente único tem o potencial de causar leves aumentos na frequência cardíaca. Através de estudos combinados de encorafenibe e binimetinibe na posologia recomendada e em um estudo do encorafenibe como agente único, os resultados sugerem que o encorafenibe tem o potencial de resultar em pequenos aumentos no intervalo QTc (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Não existem dados suficientes para excluir um prolongamento do intervalo QT dependente da exposição clinicamente significativo. Devido ao potencial risco de prolongamento do intervalo QT, recomenda-se que as anomalias dos eletrólitos séricos, incluindo magnésio e potássio, sejam corrigidas e os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias) controlados antes do início do tratamento e durante o mesmo.

Recomenda-se que o eletrocardiograma (ECG) seja avaliado antes do início do encorafenibe, um mês após o início e depois trimestralmente, aproximadamente, ou com maior frequência, conforme clinicamente indicado durante o tratamento. A ocorrência do prolongamento do intervalo QTc pode ser controlada com a diminuição da dose, interrupção ou descontinuação com a correção de eletrólitos anormais e controle dos fatores de risco (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que pode aumentar o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes".



Novos tumores primários

Novos tumores primários, cutâneos e não cutâneos, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF e podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado (vide item 9. Reações Adversas).

Tumores cutâneos

Tumores cutâneos, como o carcinoma de células escamosas cutâneo (cSCC), incluindo queratoacantoma, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF, incluindo o encorafenibe.

Um novo melanoma primário foi observado em pacientes tratados com inibidores de BRAF, incluindo o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas).

Avaliações dermatológicas devem ser realizadas previamente ao início do tratamento com o encorafenibe em combinação com o binimetinibe, bimestralmente durante o tratamento e por até 6 meses após a descontinuação da combinação. Lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatológica. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente seus médicos caso novas lesões de pele se desenvolvam. O encorafenibe deve ser continuado sem qualquer modificação na posologia.

Tumores não cutâneos

Com base em seu mecanismo de ação, o encorafenibe pode promover tumores associados à ativação de RAS por meio de mutações ou outros mecanismos. Os pacientes em tratamento com encorafenibe devem ser submetidos a um exame de cabeça e pescoço, tomografia computadorizada (TC) de tórax/abdome, exames anais e pélvicos (para mulheres) e contagem completa de células sanguíneas previamente ao início, durante e ao final do tratamento, conforme clinicamente apropriado. Deve-se considerar descontinuar permanentemente o encorafenibe em pacientes que desenvolvam tumores não cutâneos positivos para a mutação RAS. Os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente considerados antes da administração de encorafenibe para pacientes com um câncer prévio ou concomitante associado à mutação RAS.

Síndrome da lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de encorafenibe em associação com binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas). Os fatores de risco para SLT incluem carga tumoral elevada, insuficiência renal crônica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados imediatamente, conforme clinicamente indicado, e hidratação profilática deve ser considerada.

Anormalidades laboratoriais hepáticas

Anormalidades laboratoriais hepáticas, incluindo elevações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), foram observadas com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas). Alterações laboratoriais hepáticas devem ser tratadas com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar anomalias laboratoriais hepáticas. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática previamente ao início do encorafenibe e binimetinibe e, pelo menos, mensalmente durante os 6 primeiros meses de tratamento, depois conforme clinicamente indicado.

Insuficiência hepática

Como o encorafenibe é principalmente metabolizado e eliminado por via hepática, pacientes com insuficiência hepática leve a grave podem ter aumento da exposição ao encorafenibe ao longo do intervalo de exposição à variabilidade individual (vide item 3. Características Farmacológicas).

Na ausência de dados clínicos, o encorafenibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

A administração do encorafenibe deve ser realizada com cautela na dose de 300 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática leve (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Recomenda-se monitoramento mais atento das toxicidades relacionadas ao encorafenibe em pacientes com insuficiência hepática leve, incluindo exame clínico e testes de função hepática, com avaliação dos ECGs, conforme clinicamente apropriado durante o tratamento.

**Insuficiência renal**

Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

O encorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. A elevação de creatinina tem sido comumente relatada com o encorafenibe como agente único ou em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe. Os casos observados de falência renal, incluindo lesão renal aguda e insuficiência renal, foram geralmente associados a vômitos e desidratação. Outros fatores contribuintes incluem diabetes e hipertensão. A creatinina sanguínea deve ser monitorada conforme clinicamente indicado e a elevação da creatinina controlada com alteração de dose ou descontinuação (vide Tabela 9 em Posologia e Modo de Usar). Os pacientes devem ser orientados quanto a ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.

Efeitos de outros medicamentos sobre o encorafenibe

O uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A durante o tratamento com encorafenibe deve ser evitado. Se for necessário o uso concomitante com um inibidor forte de CYP3A, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança (vide item 5. Advertências e Precauções).

Deve-se ter cuidado caso um inibidor moderado de CYP3A for coadministrado com o encorafenibe.

Sensibilidade à luz solar

Apesar do risco de fototoxicidade ser mínimo com encorafenibe, é recomendado o uso de roupas adequadas para se proteger do sol e a aplicação de filtro solar antes de sair ao ar livre.

Mulheres em idade fértil / Contracepção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar método de contracepção eficaz durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose. O encorafenibe pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais (vide item 5. Advertências e Precauções). Assim sendo, pacientes do sexo feminino que utilizam métodos contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método adicional ou alternativo, como um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados a respeito dos efeitos do encorafenibe sobre a fertilidade em humanos. Com base nos resultados em animais, a utilização do encorafenibe pode impactar na fertilidade de machos com potencial reprodutivo (vide item 3. Características Farmacológicas). Como a relevância clínica deste é desconhecida, os pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre o potencial risco de espermatogênese prejudicada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**Gravidez**

Não existem dados sobre a utilização de encorafenibe em gestantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas).

O encorafenibe não é recomendado durante a gestação e em mulheres em idade fértil que não utilizam método contraceptivo. Se o encorafenibe for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Braftovi® (encorafenibe) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez: os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Lactação

É desconhecido se o encorafenibe ou os seus metabólitos são excretados no leite em humanos. Um risco para os recém-nascidos/bebês amamentados não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou da terapia com encorafenibe, ponderando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.



O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O encorafenibe tem menor influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Foram relatados distúrbios visuais em alguns pacientes tratados com encorafenibe durante os estudos clínicos. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem distúrbios visuais ou qualquer reação adversa que possa afetar a sua habilidade para fazê-los (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre encorafenibe

O encorafenibe é metabolizado, principalmente, pela CYP3A4.

Inibidores de CYP3A4

A administração concomitante de inibidores moderados (diltiazem) e fortes (posaconazol) de CYP3A4 com doses únicas de encorafenibe em voluntários saudáveis resultou em um aumento de 2 a 3 vezes na área sob a curva de concentração-tempo (AUC), respectivamente, e em 44,6% e 68,3% de aumento na concentração máxima de encorafenibe (C_{max}), respectivamente.

As previsões baseadas em modelos indicam que o efeito do posaconazol, após repetidas administrações, pode ser semelhante para a AUC (aumento de 3 vezes) e ligeiramente maior para a C_{max} (aumento de 2,7 vezes). As previsões baseadas em modelos para cetoconazol sugerem um aumento de, aproximadamente, 5 vezes para a AUC e 3 a 4 vezes para a C_{max} do encorafenibe, após a administração de encorafenibe 450 e 300 mg Dose Diária, respectivamente.

Sendo assim, a administração concomitante do encorafenibe com inibidores fortes de CYP3A4 deve ser evitada (devido ao aumento da exposição ao encorafenibe e ao potencial aumento de toxicidade, vide item 3. Características Farmacológicas). Exemplos de inibidores fortes de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol e suco de toranja (grapefruit). Se o uso concomitante de um inibidor forte de CYP3A4 for inevitável, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança.

Os inibidores moderados de CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela. Exemplos de inibidores moderados de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinibe. Quando o encorafenibe é coadministrado com um inibidor moderado de CYP3A4, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança.

Indutores de CYP3A4

A coadministração de encorafenibe com um indutor de CYP3A4 não foi avaliada em um estudo clínico, no entanto, uma redução na exposição ao encorafenibe é provável e pode resultar em comprometimento da eficácia de encorafenibe. Exemplos de indutores fortes de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e erva de São João. Devem ser considerados agentes alternativos com potencial de indução de CYP3A nulo a moderado.

Efeitos do encorafenibe sobre outros medicamentos

Substratos CYP

O encorafenibe é um indutor forte de CYP3A4. A utilização concomitante com agentes que são substratos da CYP3A4 (por exemplo, contraceptivos hormonais) pode resultar em perda da eficácia destes agentes. Se a coadministração de substratos da CYP3A4 de índice terapêutico estreito não puder ser evitada, ajustar a dose desses substratos de acordo com a bula aprovada.

O encorafenibe é um inibidor de UGT1A1. Os agentes concomitantes que são substratos de UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, atorvastatina, dolutegravir) podem ter um aumento na exposição e devem, portanto, ser administrados com cautela.



Efeito do encorafenibe sobre o binimetinibe

Enquanto o encorafenibe é um inibidor reversível relativamente potente de UGT1A1, não foram observadas diferenças na exposição ao binimetinibe quando este foi coadministrado com o encorafenibe.

Substratos do transportador

In vivo, o encorafenibe é um inibidor de OATP1B1, OATP1B3 e/ou BCRP. A coadministração de encorafenibe com substratos OATP1B1, OATP1B3 ou BCRP (tais como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) pode resultar em concentrações aumentadas (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

In vitro, o encorafenibe inibe potencialmente vários outros transportadores. Agentes que são substratos de transportadores renais OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida, penicilina) ou agentes que são substratos de transportadores hepáticos OCT1 (como bosentana) ou substratos da P-gp (por exemplo, posaconazol) também podem ter uma exposição aumentada.

Portanto, estes agentes, substratos ou transportadores devem ser coadministrados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Braftovi® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Tampa bege opaca e corpo branco opaco, impresso com um “A” estilizado na tampa e “LGX 75 mg” no corpo. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 23 mm. Blister de poliamida/ alumínio/ PVC/ alumínio contendo 6 cápsulas. Cada embalagem contém 42 cápsulas duras.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

O Braftovi® é para uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Elas podem ser tomadas com ou sem comida. A administração concomitante de encorafenibe com suco de toranja (grapefruit) deve ser evitada (vide item 5. Advertências e Precauções).

O tratamento do encorafenibe deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

Melanoma e CPNPC com BRAF V600E mutado:

A dose recomendada de encorafenibe é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia, quando usada em combinação com o binimetinibe. Caso seja necessário, a dose de encorafenibe poderá ser ajustada para 225 mg (três cápsulas de 75 mg) ou 300 mg (quatro cápsulas de 75 mg).

Câncer colorretal:

A dose recomendada de encorafenibe é de 300 mg (quatro cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, quando usado em associação com cetuximabe a cada 2 semanas e mFOLFOX6 (fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina) ou FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina e irinotecano) ou em associação com cetuximabe semanalmente.

Para a dosagem de cetuximabe:

- Em associação com Braftovi® e mFOLFOX6: Administrar cetuximabe a cada duas semanas.
 - Doses inicial e subsequentes: 500 mg/m² administradas como uma infusão intravenosa durante 120 minutos a cada duas semanas
- Em associação com Braftovi®: administrar cetuximabe uma vez por semana.
 - Dose inicial: 400 mg/m² administrada como uma infusão intravenosa durante 120 minutos
 - Doses subsequentes: 250 mg/m² administradas como uma infusão durante 60 minutos 1 vez por semana



Consulte a respectiva bula de cada agente terapêutico administrado em associação com Braftovi® para as informações de dosagem recomendadas, conforme apropriado.

Alteração de posologia

Melanoma e CPNPC com BRAF V600E mutado:

O manejo de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento (vide Tabelas 7, 8 e 9).

As recomendações de redução de dose para o encorafenibe são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (quando usado em combinação com o binimetinibe) na indicação de melanoma.

Nível de dose	Dose de encorafenibe
	quando usada em combinação com o binimetinibe
Dose inicial	450 mg uma vez ao dia (seis cápsulas de 75 mg)
1ª redução da dose	300 mg uma vez ao dia (quatro cápsulas de 75 mg)
2ª redução da dose	225 mg (três cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia
Alterações subsequentes	Descontinuar permanentemente se incapaz de tolerar Braftovi® 225 mg (três cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia.

A administração de dose de 450 mg uma vez ao dia de encorafenibe como um agente único não é recomendada. Se o binimetinibe for temporariamente interrompido, o encorafenibe deve ser reduzido a 300 mg uma vez ao dia durante o período de interrupção da dose de binimetinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Mektovi®), uma vez que o encorafenibe não é bem tolerado na dose de 450 mg como um agente único. Caso o binimetinibe seja permanentemente descontinuado, o encorafenibe deve ser descontinuado.

Se o encorafenibe for temporariamente interrompido (vide Tabelas 8 e 9), o binimetinibe deve ser interrompido. Se o encorafenibe for descontinuado permanentemente, então o binimetinibe deve ser descontinuado.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas ao tratamento, as doses de encorafenibe e binimetinibe devem ser reduzidas simultaneamente, interrompidas ou descontinuadas. Exceções, onde alterações de posologia são necessárias apenas para o binimetinibe (reações adversas relacionadas principalmente ao binimetinibe), são: descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED), oclusão veia central da retina (RVO), doença pulmonar intersticial/pneumonite, disfunção cardíaca, elevação da creatina fosfoquinase (CPK) e rabdomiólise, e Tromboembolismo venoso (VTE, do inglês *venous thromboembolism*).

Se uma dessas toxicidades ocorrer, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Mektovi® para instruções de alteração de posologia do binimetinibe.

Para informação sobre a posologia e as alterações de posologia recomendadas do binimetinibe, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Mektovi®.

Câncer colorretal:

O controle de reações adversas poderá requerer a redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento com encorafenibe (ver Tabelas 8, 9 e 10).

Para informação sobre a posologia e alterações da dose recomendada de cetuximabe, vide a bula do cetuximabe.

A Tabela 8 mostra as recomendações para redução da dose de encorafenibe.

Tabela 8: Alterações da dose recomendada de encorafenibe quando usado em associação com cetuximabe na indicação câncer colorretal metastático (CCRM).

Nível da dose	Dose de encorafenibe
	quando usado em associação com cetuximabe
Dose inicial	300 mg uma vez por dia
1ª redução da dose	225 mg uma vez por dia
2ª redução da dose	150 mg uma vez por dia



Se encorafenibe for descontinuado de forma permanente, cetuximabe deve ser descontinuado.

Se cetuximabe for descontinuado de forma permanente, encorafenibe deve ser descontinuado, se administrado como agente único.

Melanoma e Câncer colorretal:

Alterações de posologia em caso de reações adversas são fornecidas abaixo nas Tabelas 9 e 10.

Para novas malignidades cutâneas primárias: Nenhuma alteração de posologia é necessária para o encorafenibe.

Para novas malignidades não cutâneas primárias com mutação RAS positiva: Deve ser considerado descontinuar o encorafenibe permanentemente.

Tabela 9: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (usado em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe) para reações adversas selecionadas

Gravidade da reação adversa ^a	encorafenibe
Reações cutâneas	
• Grau 2	O encorafenibe deve ser mantido. Se a erupção cutânea piorar ou não melhorar dentro de 2 semanas com o tratamento, o encorafenibe deve ser suspenso até o grau 0 ou 1 e, em seguida, retomado com a mesma dose.
• Grau 3	O encorafenibe deve ser suspenso até a melhora para grau 0 ou 1 e retomado com a mesma dose, caso seja a primeira ocorrência, ou retomado com dose reduzida, se recorrente grau 3
• Grau 4	O encorafenibe deve ser descontinuado permanentemente.
Eritrodisestesia palmo-plantar (PPES)	
• Grau 2	O encorafenibe deve ser mantido e medidas de suporte, como terapia tópica, devem ser instituídas. Se não houver melhora com a terapia de suporte dentro de 2 semanas, o encorafenibe deve ser suspenso até evoluir para grau 0 ou 1 e o tratamento deve ser retomado na mesma dose ou em uma dose reduzida.
• Grau 3	O encorafenibe deve ser suspenso, medidas de suporte, como a terapia tópica, devem ser instituídas e o paciente deve ser reavaliado semanalmente. O encorafenibe deve ser retomado na mesma dose ou em uma dose reduzida quando houver melhora para grau 0 ou 1.
Uveítes incluindo irite e iridociclite	
• Grau 1-3	Se a uveíte grau 1 ou 2 não responder à terapia ocular específica (por exemplo, tópica) ou para uveíte grau 3, o encorafenibe deve ser suspenso e o monitoramento oftálmico deve ser repetido dentro de 2 semanas. Se a uveíte for grau 1 e houver melhora para grau 0, o tratamento deve ser retomado na mesma dose. Se a uveíte for grau 2 ou 3 e houver melhora para grau 0 ou 1, o tratamento deve ser retomado em uma dose reduzida. Se não houver melhora dentro de 6 semanas, o monitoramento oftálmico deve ser repetido e o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
• Grau 4	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado e um acompanhamento com monitoramento oftalmológico deve ser realizado.

Gravidade da reação adversa ^a	encorafenibe
Prolongamento do intervalo QTc	
QTcF > 500 ms e alteração ≤ 60 ms do valor de pré-tratamento	O encorafenibe deve ser suspenso (vide o monitoramento em Advertências e Precauções). O encorafenibe deve ser retomado com uma dose reduzida quando o QTcF ≤ 500ms. O encorafenibe deve ser descontinuado se houver mais de uma recorrência
QTcF > 500 ms e aumentado em > 60 ms dos valores pré-tratamento	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado (vide o monitoramento em Advertências e Precauções).
Anormalidades laboratoriais hepáticas	
Grau 2 (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3x - ≤ 5x ao limite superior da normalidade (LSN))	O encorafenibe deve ser mantido. Se não houver melhora dentro de 4 semanas, o encorafenibe deve ser suspenso até evoluir para grau 0 ou 1 ou para níveis de pré-tratamento/basais e depois retomados na mesma dose.
Primeira ocorrência de grau 3 (AST ou ALT > 5x LSN e bilirrubina sanguínea > 2x LSN)	O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas. - Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
Primeira ocorrência de grau 4 (AST ou ALT > 20 LSN)	O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas - Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou para níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado. Ou o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
Recorrência de grau 3 (AST ou ALT > 5x LSN e bilirrubina sanguínea > 2x LSN)	Deve ser considerado descontinuar permanentemente o encorafenibe
Recorrência de grau 4 (AST ou ALT > 20 LSN))	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado

^a Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versão 4.03

Tabela 10: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (usado em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe) para outras reações adversas

Gravidade da reação adversa	encorafenibe
- Reações adversas de grau 2 recorrentes ou intoleráveis - Primeira ocorrência de reações adversas de grau 3	O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas. - Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado
Primeira ocorrência de qualquer reação adversa grau 4	O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas - Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado. Ou o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
Recorrência de reação adversa grau 3	Deve ser considerado descontinuar permanentemente o encorafenibe.
Recorrência de reação adversa grau 4	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.

**Duração do tratamento**

O tratamento deve continuar até que o paciente não mais obtenha benefícios ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Doses perdidas

Se uma dose de encorafenibe for perdida, o paciente deve tomá-la apenas se o intervalo para a próxima dose programada for maior que 12 horas.

Vômitos

Em caso de vômito após a ingestão do encorafenibe, o paciente não deve tomar uma dose adicional e deve tomar a próxima dose programada.

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**Pacientes idosos**

Nenhum ajuste é necessário na posologia para pacientes com 65 anos ou mais (vide item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a grave podem ter a exposição ao encorafenibe aumentada (vide item 3. Características Farmacológicas).

A administração do encorafenibe deve ser realizada com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh). com dose reduzida para 300 mg uma vez ao dia.

Nenhuma recomendação posológica pode ser realizada para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child Pugh) ou grave (Classe C de Child Pugh).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada com base em uma análise farmacocinética populacional (PK). Não existem dados clínicos com o encorafenibe em pacientes com insuficiência renal crônica. Portanto, a necessidade potencial de ajuste de dose não pode ser determinada. O encorafenibe deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência renal crônica (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e eficácia do encorafenibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

A segurança do encorafenibe (450 mg via oral uma vez ao dia) em combinação com o binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 274 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (Combo 450 agrupada), com base em dois estudos Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e um estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 1).

Na dose recomendada (n = 274), em pacientes com melanoma irressecável ou metastático, as reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) ocorridas em pacientes tratados com encorafenibe em combinação com binimetinibe foram fadiga, náusea, diarreia, vômito, descolamento de retina, dor abdominal, aumento sanguíneo de creatinofosfoquinase (CPK) e mialgia.

A segurança do encorafenibe (300 mg via oral uma vez ao dia) em combinação com o binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 257 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (Combo 300), com base no estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 2). As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) ocorridas em pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em combinação com binimetinibe foram fadiga, náusea e diarreia.

O perfil de segurança do encorafenibe como agente único (300 mg via oral uma vez ao dia) é baseado nos dados

de 217 pacientes com melanoma irrecutível ou metastático com mutação BRAF V600 (encorafenibe 300). As reações adversas a medicamentos (ADRs, do inglês *adverse drug reaction*) mais comuns relatadas com encorafenibe 300 foram hiperqueratose, alopecia, Síndrome da eritrodismestesia palmo plantar (PPES, do inglês *Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*), fadiga, erupção cutânea, artralgia, pele seca, náusea, mialgia, dor de cabeça, vômito e prurido.

A segurança de encorafenibe (300 mg por via oral uma vez por dia) em associação com cetuximabe (na dose recomendada em bula) foi avaliada em 216 pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, com base no estudo de fase III ARRAY-818-302. As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais frequentes (>25%) notificadas nesta população foram: fadiga, náuseas, diarreia, dermatite acneiforme, dor abdominal, artralgia/dor musculoesquelética, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos.

A taxa de descontinuação de todos os fármacos do estudo devido a qualquer reação adversa foi de 1,9% nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e pela seguinte convenção de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11: Reações adversas

Frequência	encorafenibe como agente único 300 mg (n=217)	encorafenibe 450 mg em combinação com binimetinibe (n=274)	encorafenibe 300 mg em combinação com cetuximabe (n=216)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas			
Muito comum	Papiloma de pele* Nevo melanocítico		Nevo melanocítico
Comum	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Novo melanoma primário*	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Carcinoma basocelular* Papiloma de pele*	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Papiloma da pele* Novo melanoma primário*
Incomum	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			
Muito comum		Anemia	
Distúrbios do sistema imunológico			
Comum	Hipersensibilidade ^b	Hipersensibilidade ^b	Hipersensibilidade ^b
Distúrbios de metabolismo e nutrição			
Muito comum	Diminuição do apetite		Diminuição do apetite
Desconhecida		Síndrome da lise tumoral	
Distúrbios psiquiátricos			
Muito comum	Insônia		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso			
Muito comum	Dor de cabeça* Neuropatia periférica* Disgeusia*	Neuropatia periférica* Tontura* Dor de cabeça*	Neuropatia periférica* Dor de cabeça*
Comum	Paresia facial ^c	Disgeusia*	Tonturas* Disgeusia
Incomum		Paresia facial ^c	
Distúrbios oculares			
Muito comum		Deficiência visual* Descolamento epitélio pigmentar da retina (RPED)*	

Comum		Uveíte*	
Incomum	Uveíte*		
Distúrbios cardíacos			
Comum	Taquicardia supraventricular ^d	Disfunção ventricular esquerda (LVD) ^h	Taquicardia supraventricular ^d
Distúrbios vasculares			
Muito comum		Hemorragia ⁱ Hipertensão*	Hemorragia ⁱ
Comum		Tromboembolismo venoso (VTE) ^j	
Distúrbios gastrointestinais			
Muito comum	Náusea Vômito* Constipação	Náusea Vômito* Constipação Dor abdominal* Diarreia*	Náusea Vômito* Constipação Dor abdominal* Diarreia*
Comum		Colite ^k	
Incomum	Pancreatite*	Pancreatite*	Pancreatite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Muito comum	PPES Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia* Eritema* Hiperpigmentação da pele*	Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia*	Dermatite acneiforme* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido*
Comum	Dermatite acneiforme* Esfoliação da pele ^f Fotossensibilidade*	Dermatite acneiforme* Eritrodiestesia palmo-plantar (PPES) Eritema* Paniculite* Fotossensibilidade*	Hiperpigmentação cutânea Eritrodiestesia palmo-plantar (PPES) Hiperqueratose Alopecia Eritema ^e
Incomum			Esfoliação da pele ^f
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo			
Muito comum	Artralgia* Mialgia ^g Dor em extremidade Dorsalgia	Artralgia* Desordens musculares/mialgia ^l Dor em extremidade Dorsalgia	Artralgia/Dor musculoesquelética Desordens musculares/miopatia Dor em extremidade Dor nas costas
Comum	Artrite*		
Incomum		Rabdomiólise	
Distúrbios renais e urinários			
Comum	Falência renal*	Falência renal*	Falência renal*
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Muito comum	Fadiga* Pirexia*	Fadiga* Pirexia* Edema periférico ^m	Fadiga* Pirexia*

Exames laboratoriais			
Muito comum	Gama-glutamil-transferase (GGT) aumentada*	Creatina fosfoquinase sérica aumentada Gama-glutamil-transferase (GGT) aumentada* Transaminase aumentada*	
Comum	Transaminase aumentada* Creatinina sérica aumentada* Lipase aumentada	Fosfatase alcalina sérica aumentada Creatinina sérica aumentada* Amilase aumentada Lipase aumentada	Creatinina sérica aumentada* Transaminase aumentada*
Incomum	Amilase aumentada		Amilase aumentada Lipase aumentada

*termos compostos que incluíram mais de um termo preferencial

^a inclui queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma epidermoide do lábio e carcinoma espinocelular da pele

^b inclui angioedema, hipersensibilidade a fármacos, hipersensibilidade, vasculite de hipersensibilidade, urticária, e reação anafilática

^c inclui distúrbios do nervo facial, paralisia facial, paresia facial

^d inclui extrassístole, taquicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquiarritmia, taquicardia

^e inclui eritema, eritema generalizado, eritema plantar

^f inclui dermatite esfoliativa, esfoliação da pele, erupção esfoliativa

^g inclui mialgia, fadiga muscular, lesão muscular, espasmo muscular, fraqueza muscular

^h inclui disfunção ventricular esquerda, fração de ejeção diminuída, insuficiência cardíaca e fração de ejeção anormal

ⁱ inclui hemorragia em vários locais, incluindo hemorragia cerebral

^j inclui embolia pulmonar, Trombose venosa profunda, embolia, Tromboflebite, Tromboflebite superficial e Trombose

^k inclui colite, colite ulcerativa, enterocolite e proctite

^l inclui mialgia, fraqueza muscular, espasmo muscular, lesão muscular, miopatia, miosite

^m inclui retenção de líquidos, edema periférico, edema localizado

Quando o encorafenibe foi utilizado em uma dose de 300 mg uma vez ao dia em combinação com o binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia (Combo 300) no estudo CMEK162B2301 - parte 2, a categoria de frequência foi inferior comparada à população agrupada Combo 450 para as seguintes reações adversas:

anemia, neuropatia periférica, hemorragia, hipertensão, prurido (comum); e colite, amilase aumentada e lipase aumentada (incomum).

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasias cutâneas

Carcinoma cutâneo de células escamosas

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, observou-se carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC), incluindo queratoacantomas, em 3,3% (9/274) dos pacientes. O tempo médio para o início do primeiro evento de cSCC (todos os graus) foi de 6,5 meses (variação de 1,0 a 22,8 meses).

Na população agrupada encorafenibe 300, cSCC foi relatado em 7,4% (16/217) pacientes. Para os pacientes no estudo Fase III (CMEK162B2301) que desenvolveram cSCC, o tempo médio para o início do primeiro evento de cSCC (todos os graus) foi de 2,3 meses (variação de 0,3 a 12,0 meses).

Câncer colorretal:

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi observado Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) incluindo queratoacantoma em 1,4% (3/216) dos pacientes. O tempo até ao primeiro acontecimento de cSCC (qualquer grau) foi de 0,5; 0,6 e 3,6 meses para estes 3 pacientes.

Novo melanoma primário

Melanoma:



Na população agrupada encorafenibe 300, novos eventos de melanoma primário ocorreram em 4,1% dos pacientes (9/217) e foi relatado como grau 1 em 1,4% (3/217), grau 2 em 2,1% (4/217), grau 3 em 0,5% (1/217) e grau 4 em 0,5% (1/217) dos pacientes.

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, os acontecimentos de melanoma primário de novo ocorreram em 1,9% dos pacientes (4/216) e foram notificados como sendo de Grau 2 em 0,9% (2/126) dos pacientes e Grau 3 em 0,9% (2/126) dos pacientes.

Eventos oculares

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a uveíte foi relatada em 4,4% (12/274) dos pacientes, sendo grau 1 em 0,4% (1/274), grau 2 em 3,6% (10/274) e grau 3 em 0,4% (1/274). O comprometimento visual, incluindo visão turva e redução da acuidade visual, ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes. A uveíte e a deficiência visual foram, geralmente, reversíveis.

O descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED) ocorreu em 29,6% (81/274) dos pacientes, a maioria teve evento grau 1-2 e 1,8% (5/274) grau 3.

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, o RPED foi observado em 12,5% (32/257) dos pacientes com evento grau 4 em 0,4% (1/257).

Disfunção ventricular esquerda (LVD)

A LVD foi relatada quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi®).

Hemorragia

Melanoma:

Eventos hemorrágicos foram observados em 17,9% (49/274) dos pacientes na população agrupada Combo 450. A maioria dos eventos foi de grau 1 ou 2 (14,6%) e 3,3% foram de grau 3-4. Poucos pacientes necessitaram interromper a dose ou reduzi-la (0,7% ou 2/274). Os eventos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1,1% (3/274) dos pacientes. Os eventos hemorrágicos mais frequentes foram a hematúria em 3,3% (9/274), a hemorragia retal em 2,9% (8/274) e a hematoquezia 2,9% (8/274) dos pacientes. Hemorragia de úlcera gástrica fatal, com falência de múltiplos órgãos como causa simultânea da morte, ocorreu em um paciente. Hemorragia cerebral foi relatada em 1,5% (4/274) dos pacientes, com desfecho fatal em três. Todos os eventos ocorreram no cenário de metástases cerebrais novas ou progressivas.

No estudo CMEK162B2301- parte 1, no braço do Combo 300, eventos hemorrágicos foram observados em 6,6% (17/257) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Câncer colorretal

Foram observados eventos hemorrágicos em 21,3% (46/216) dos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe; em 1,4% (3/216) dos pacientes foram eventos de Grau 3 e foi notificado um caso fatal. Foram necessárias interrupções ou reduções da dose em 1,9% (4/216) dos pacientes. Os eventos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1 paciente (0,5%).

Os eventos hemorrágicos mais frequentes foram epistaxe em 6,9% (15/216) dos pacientes, hematoquezia em 2,8% (6/216), hemorragia retal em 2,8% (6/216) dos pacientes e hematúria em 2,8% (6/216) dos pacientes.

Hipertensão

Hipertensão foi relatada quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi®).

Tromboembolismo venoso

O VTE foi relatado quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi®).

Pancreatite

Melanoma:



A elevação de enzimas pancreáticas, principalmente assintomática, foi relatada na população agrupada Combo 450. Aumentos de amilase e lipase foram relatados em 3,3% (9/274) e 5,1% (14/274) dos pacientes, respectivamente. A pancreatite foi relatada em 0,7% (2/274). Ambos os pacientes apresentaram eventos de grau 3. A pancreatite levou à interrupção da dose ou ajuste em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Câncer colorretal

Na população tratada com encorafenibe 300 mg, em associação com cetuximabe, foram notificados acontecimentos de pancreatite de Grau 3 com aumento da lipase e da amilase em 1 paciente (0,5%) e que levou à interrupção da dose.

Reações dermatológicas

Erupção cutânea

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a erupção cutânea ocorreu 19,7% (54/274) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve, sendo grau 3 ou 4 relatado em 0,7% (2/274). A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,4% (1/274) e à interrupção ou ajuste da dose em 1,1% (3/274) dos pacientes.

Na população agrupada encorafenibe 300, a erupção cutânea foi relatada em 43,3% (94/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve, sendo grau 3 ou 4 relatado em 4,6% (10/217). A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,5% (1/217) e à interrupção ou ajuste da dose em 7,4% (16/217) dos pacientes.

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, ocorreu erupção cutânea em 30,6% (66/216) dos pacientes. A maioria dos acontecimentos foi ligeira, com acontecimentos de Grau 3 notificados em 0,5% (1/216) dos pacientes. A erupção cutânea levou à interrupção da dose em 0,5% (1/216) dos pacientes.

Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (PPES, do inglês *Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*)

Melanoma:

A PPES foi relatada em 6,2% (17/274) dos pacientes da população agrupada Combo 450. Todas as reações adversas da PPES foram grau 1 (3,3%) ou grau 2 (2,9%). A interrupção ou ajuste da dose ocorreu em 1,1% (3/274) dos pacientes.

No braço do Combo 300- parte 2 do estudo principal, a PPES foi observada em 3,9% (10/257) dos pacientes sendo grau 3 em 0,4% (1/257).

Na população agrupada encorafenibe 300, a PPES foi relatada em 51,6% (112/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve a moderado: grau 1 em 12,4% (27/217), grau 2 em 26,7% (58/217) e grau 3 em 12,4% (27/217) dos pacientes. A PPES conduziu à descontinuação em 4,1% (9/217) e a interrupção ou ajuste da dose ocorreu em 23,0% (50/217).

Câncer colorretal

Na população tratada com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi notificado Eritrodiestesia palmo-plantar (PPES) em 5,1% (11/216) dos pacientes. A maioria das reações adversas de PPES foram de Grau 1 em 3,7% (8/216). Foram notificados acontecimentos de Grau 2 em 0,9% (2/216) dos pacientes e de Grau 3 em 0,5% (1/216) dos pacientes. Não foi necessária a interrupção ou alteração da dose nem a descontinuação do tratamento.

Dermatite acneiforme

Melanoma:

A dermatite acneiforme foi relatada quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe (vide REAÇÕES ADVERSAS da bula do Mektovi®).

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, ocorreu dermatite acneiforme em 33,3% (72/216) dos pacientes, sendo a maioria de Grau 1 (25,5% (55/216) dos pacientes) ou 2 (6,9% (15/216) dos pacientes). Foi notificada interrupção ou redução da dose em 2,3% (5/216) dos pacientes. Não foi notificada descontinuação do tratamento. A dermatite acneiforme foi, de um modo geral, reversível.



Fotossensibilidade

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a fotossensibilidade foi observada em 4,0% (11/274) dos pacientes. A maioria dos eventos foi grau 1-2, sendo grau 3 relatado em 0,4% (1/274) e nenhum evento levou à descontinuação. A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Na população agrupada encorafenibe 300, a fotossensibilidade foi relatada em 4,1% (9/217) dos pacientes. Todos os eventos foram de grau 1-2. Nenhum evento levou à descontinuação, interrupção ou ajuste da dose.

Paresia facial

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a paresia facial ocorreu em 0,7% (2/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 0,4% (1/274). Os eventos foram reversíveis e nenhum levou à interrupção do tratamento. A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Na população agrupada encorafenibe 300, a paresia facial foi observada em 7,4% (16/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foram leves a moderados: grau 1 em 2,3% (5/217), grau 2 em 3,7% (8/217) e grau 3 em 1,4% (3/217). O tempo médio para o início do primeiro evento foi de 0,3 meses (variação de 0,1 a 12,1 meses). A paresia facial foi, geralmente, reversível e levou à interrupção do tratamento em 0,9% (2/217). A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 3,7% (8/217) e o tratamento sintomático, incluindo corticosteroides, foi relatado em 5,1% (11/217) dos pacientes.

Elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e rabdomiólise

A elevação de CPK e a rabdomiólise ocorreram quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi®).

Disfunção renal

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, observou-se elevação discreta da creatinina sérica assintomática, em sua maioria grau 1, em 6,2% (17/274) dos pacientes tratados com o Combo 450 mg. A incidência de elevação grau 3 ou 4 foi de 0,7% (2/274). Os eventos de insuficiência renal, incluindo lesão renal aguda e insuficiência renal, foram relatados em 3,3% (9/274) dos pacientes tratados com encorafenibe e binimetinibe, com eventos grau 3 ou 4 em 2,2% (6/274). A insuficiência renal foi, geralmente, reversível com interrupção da dose, reidratação e outras medidas gerais de suporte.

Câncer colorretal

Foi notificada elevação da creatinina no sangue em 2,8% (6/216) dos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe. Todos foram ligeiros com exceção de um acontecimento de Grau 4. Os acontecimentos de insuficiência renal foram de Grau 3 ou 4 e notificados como lesão renal aguda em 1,9% (4/216) dos pacientes e insuficiência renal em 0,5% (1/216) dos pacientes.

Anormalidade laboratorial hepática

Melanoma:

As incidências de anormalidades laboratoriais hepáticas relatadas na população agrupada Combo 450 estão listadas abaixo:

- Transaminases aumentadas: 15,7% (43/274) no geral - grau 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentada: 14,6% (40/274) no geral - grau 3-4: 8,4% (23/274)

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a incidência de anormalidades laboratoriais hepáticas foi:

- Transaminases aumentadas: 13,2% (34/257) no geral - grau 3-4: 5,4% (14/257)
- GGT aumentada: 14,0% (36/257) no geral - grau 3-4: 4,7% (12/257)

Câncer colorretal

A incidência de transaminases aumentadas nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe foi de 8,8% (19/216) dos pacientes, com Grau 3 em 1,4% (3/216) dos pacientes.

Distúrbios gastrointestinais

**Melanoma:**

Na população agrupada Combo 450, a diarreia foi observada em 38% (104/274) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 3,3% (9/274). A diarreia levou à descontinuação da dose em 0,4% e à interrupção ou ajuste da dose em 4,4%.

A constipação ocorreu em 24,1% (66/274) dos pacientes, sendo grau 1 ou 2. A dor abdominal foi relatada em 27,4% (75/274) dos pacientes, sendo grau 3 em 2,6% (7/274). A náusea ocorreu em 41,6% (114/274), com grau 3 ou 4 observada em 2,6% (7/274). Vômitos ocorreram em 28,1% (77/274) dos pacientes, com grau 3 ou 4 relatados em 2,2% (6/274).

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a náusea foi observada em 27,2% (70/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 1,6% (4/257). Vômitos ocorreram em 15,2% (39/257) dos pacientes, com grau 3 relatados em 0,4% (1/257). Diarreia ocorreu em 28,4% (73/257), com grau 3 em 1,6% (4/257).

Os distúrbios gastrointestinais foram tipicamente tratados com terapia padrão.

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi observada diarreia em 38,4% (83/216) dos pacientes, sendo de Grau 3 em 2,8% (6/216) dos pacientes. A diarreia levou à descontinuação do tratamento em 0,5% (1/216) dos pacientes e à interrupção ou alteração da dose em 3,7% (8/216) dos pacientes.

Foi notificada dor abdominal em 36,6% (79/216) dos pacientes, sendo de Grau 3 em 5,1% (11/216) dos pacientes. Ocorreram náuseas em 38,0% (82/216) dos pacientes, com Grau 3 observado em 0,5% (1/216) dos pacientes. Ocorreram vômitos em 27,3% (59/216) dos pacientes, com Grau 3 notificado em 1,4% (3/216) dos pacientes. Ocorreu obstipação em 18,1% (39/216) dos pacientes, sendo de Grau 1 ou 2.

As perturbações gastrointestinais foram geralmente tratadas com terapêutica convencional.

Anemia**Melanoma:**

Na população agrupada Combo 450, a anemia foi relatada em 19,7% (54/274) dos pacientes; 4,7% (13/274) tiveram grau 3 ou 4. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à anemia, em 1,5% (4/274) foi necessário a interrupção ou ajuste da dose.

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a anemia foi observada em 9,7% (25/257) dos pacientes, com grau 3-4 relatado em 2,7% (7/257).

Dor de cabeça**Melanoma:**

Na população agrupada Combo 450, a dor de cabeça ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 1,5% (4/274).

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a dor de cabeça foi relatada em 12,1% (31/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 0,4% (1/257).

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi observada cefaleia em 20,4% (44/216) dos pacientes, sendo de Grau 1 ou 2.

Fadiga**Melanoma:**

Na população agrupada Combo 450, a fadiga ocorreu em 43,8% (120/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 2,9% (8/274).

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a fadiga foi observada em 33,5% (86/257) dos pacientes, com eventos grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Câncer colorretal



Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi notificada fadiga em 56,9% (123/216) dos pacientes, incluindo Grau 3 em 7,9% (17/216) dos pacientes.

Populações especiais

Idosos

Melanoma:

Dentre os pacientes tratados com o Combo 450 (n=274), 194 (70,8%) tinham <65 anos, 65 (23,7%) tinham entre 65-74 anos e 15 pacientes (5,5%) tinham >75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens.

Pacientes com ≥ 65 anos de idade não apresentaram reações adversas mais frequentes do que pacientes mais jovens.

Câncer colorretal

Dos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe (n = 216), 134 pacientes (62%) tinham < 65 anos, 62 pacientes (28,7%) tinham 65-74 anos e 20 pacientes (9,3%) tinham ≥ 75 anos. As reações adversas mais frequentes notificadas com uma maior incidência nos pacientes com idade ≥ 65 anos em comparação com os pacientes com idade < 65 anos, incluíram fadiga, diminuição do apetite e hemorragia.

Tanto na população com melanoma como na população com câncer colorretal, devido a um número muito reduzido de pacientes tratados no subgrupo com ≥ 75 anos de idade, não foi possível avaliar as diferenças na incidência de reações adversas em comparação com os pacientes com < 75 anos.

Câncer colorretal (CRC) metastático positivo para mutação BRAF V600E-Braftovi® com cetuximabe e mFOLFOX6

A segurança de Braftovi® 300 mg uma vez por dia em combinação com cetuximabe (500 mg/m² a cada duas semanas) e mFOLFOX6 foi avaliada em 231 pacientes com CRC metastático positivo para BRAF V600E em um estudo randomizado, aberto, controlado por ativo (BREAKWATER). Em relação aos principais critérios de exclusão, o estudo BREAKWATER (vide item 2. Resultados de Eficácia) excluiu pacientes com pancreatite, doença leptomeníngea, doença intestinal inflamatória crônica que necessitavam de intervenção médica, bem como doenças cardiovasculares clinicamente significativas [por exemplo, infarto do miocárdio, síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca congestiva de classe $\geq$ II da NYHA, intervalo QTcF prolongado (≥ 480 ms), histórico de síndrome do QT prolongado] e condições infecciosas ativas. A duração mediana do tratamento foi de 28,1 semanas para os pacientes tratados com Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 e de 20,4 semanas para os pacientes tratados com mFOLFOX6, FOLFOXIRI, ou CAPOX, cada um com ou sem bevacizumabe.

As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) de Braftovi® quando utilizado em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 foram neuropatia periférica, náusea, fadiga, anemia, diarreia, diminuição do apetite, vômito, erupção cutânea, hemorragia, dor abdominal e febre.

Reações adversas levando a interrupções da dose de Braftovi® ocorreram em 57% dos pacientes que receberam Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6; os mais comuns ($\geq 5\%$) foram diminuição da contagem de neutrófilos, febre, anemia (7% cada), e neutropenia (6%). Reações adversas levando a reduções da dose de Braftovi® ocorreram em 22% dos pacientes que receberam Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6; os mais comuns ($\geq 2\%$) foram aumento da lipase (3%), e náusea e vômito (2% cada). 12% dos pacientes que receberam Braftovi® em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 apresentaram uma reação adversa que resultou na interrupção permanente de Braftovi®; os mais comuns ($\geq 1\%$) foram progressão da doença e aumento da lipase (2% cada).

A Tabela 12 e a Tabela 13 apresentam reações adversas ao medicamento e anormalidades laboratoriais, respectivamente, identificadas no BREAKWATER.

Tabela 12: Reações adversas ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes que receberam Braftovi[®] em associação com cetuximabe e mFOLFOX6 no BREAKWATER^a

Reação adversa	Braftovi [®] com cetuximabe e mFOLFOX6 N=231		mFOLFOX6 $\pm$ bevacizumabe ou FOLFOXIRI $\pm$ bevacizumabe ou CAPOX $\pm$ bevacizumabe N=228	
	Todos os graus (%)	$\geq$ Grau 3 (%)	Todos os graus (%)	$\geq$ Grau 3 (%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica ^b	62	15	53	6
Dor de cabeça ^c	13	<1	8	0
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	51	3	48	3
Diarreia	34	1	47	4
Vômito	33	4	21	2
Dor abdominal ^d	26	4	27	1
Constipação	20	<1	19	<1
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga ^e	49	7	38	4
Febre ^b	26	2	14	<1
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático				
Anemia ^g	38	11	25	4
Aumento da lipase	20	15	10	5
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Diminuição do apetite	33	2	25	1
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				
Artralgia ^h	23	1	4	0
Miopatia ⁱ	14	0	7	<1
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo				
Erupção cutânea ^j	31	1	4	0
Alopecia	21	0	10	0
Pela seca ^k	17	0	4	0
Dermatite acneiforme ^l	17	1	1	0
Hiperpigmentação cutânea	17	0	2	0
Prurido	11	0	3	<1
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ^m	30	3	18	1
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia ⁿ	11	0	7	0

a. Graus pelo Instituto Nacional do Câncer CTCAE v4.03.

b. A neuropatia periférica inclui disestesia fria, disestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia.

c. Cefaleia inclui cefaleia.

d. Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto epigástrico, dor hepática.

e. Fadiga inclui astenia, fadiga, letargia.

- f. Febre inclui aumento da temperatura corporal, febre.
- g. Anemia inclui anemia, anemia de doença crônica, anemia por deficiência de vitamina B12, diminuição de ferro no sangue, diminuição de hematócrito, diminuição de hemoglobina, anemia por deficiência de ferro, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos.
- h. A artralgia inclui artralgia, rigidez articular, dor musculoesquelética.
- i. A miopatia inclui contratura muscular, perturbação muscular, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, miosite.
- j. A erupção cutânea inclui erupção cutânea das pálpebras, erupção cutânea nodular, erupção cutânea perineal, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular.
- k. Pele seca inclui pele seca, fissuras na pele, xerodermia, xerose.
- l. Dermatite acneiforme inclui acne, dermatite acneiforme.
- m. Hemorragia inclui hemorragia anal, hemorragia conjuntival, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hematoquezia, hematúria, hemoptise, hemorragia hemorroidal, hemorragia menstrual pesada, hemorragia intermenstrual, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, sangue oculto, hematoma orbital, hemorragia retal, hemorragia no local do estoma, hematoma subdural, hemorragia tumoral, hemorragia umbilical, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia vaginal.
- n. A insônia inclui insônia, insônia média, distúrbio do sono.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais ocorrendo em $\geq 10\%$ (todos os graus) dos pacientes que receberam Braftovi® em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 em combinação com BREAKWATER^a

Anormalidade Laboratorial ^b	Braftovi® com cetuximabe e mFOLFOX6		mFOLFOX6 ± bevacizumabe ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe ou CAPOX ± bevacizumabe	
	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)
Hematologia				
Tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado	57	3	38	1
Anemia	60	13	47	5
RNI aumentada	39	1	20	1
Diminuição da contagem de neutrófilos	63	36	60	34
Diminuição da contagem de plaquetas	60	1	50	2
Diminuição de leucócitos	62	12	54	7
Química				
Aumento da alanina aminotransferase	38	1	40	2
Aumento da fosfatase alcalina	31	2	31	1
Aumento da aspartato aminotransferase	36	1	35	2
Aumento da bilirrubina sérica	11	1	7	1
Aumento da creatinina	64	1	67	1
Hiperglicemia	49	11	35	2
Hipercalemia	15	0	10	0
Hipoalbuminemia	36	0	24	1
Hipocalcemia	24	4	16	2
Hipoglicemia	12	0	8	0

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais ocorrendo em $\geq 10\%$ (todos os graus) dos pacientes que receberam Braftovi® em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 em combinação com BREAKWATER^a

Anormalidade Laboratorial ^b	Braftovi® com cetuximabe e mFOLFOX6		mFOLFOX6 ± bevacizumabe ou FOLFOXIRI ± bevacizumabe ou CAPOX ± bevacizumabe	
	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 e 4 (%)
Hipocalemia	33	4	19	4
Hipomagnesemia	23	1	11	1
Hiponatremia	19	2	13	4
Aumento da lipase	82	51	54	25

a. Graus pelo Instituto Nacional do Câncer CTCAE v4.03.

b. Baseado no número de pacientes com índice basal disponível e pelo menos um teste laboratorial em tratamento.

Câncer colorretal metastático (CCRm) positivo para mutação BRAF V600E em combinação com cetuximabe e FOLFIRI

A segurança de Braftovi® 300 mg uma vez por dia em combinação com cetuximabe (500 mg/m² a cada 2 semanas) e FOLFIRI foi avaliada em 139 pacientes com CRC metastático positivo para mutação BRAF V600E na coorte 3 de um ensaio randomizado, aberto e controlado por ativo (BREAKWATER) (vide item 2. Resultados de Eficácia). O BREAKWATER excluiu pacientes com pancreatite, doença leptomeníngea, doença inflamatória intestinal crônica exigindo intervenção médica, bem como doenças cardiovasculares clinicamente significativas [por exemplo, infarto do miocárdio, síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca congestiva NYHA Classe $\geq$ II, intervalo QTc prolongado (≥ 480 ms), histórico de síndrome QT prolongado] e condições infecciosas ativas.

Entre os pacientes que receberam Braftovi®, 81% foram expostos por 6 meses ou mais e 17% foram expostos por um ano ou mais.

Reações adversas sérias ocorreram em 39% dos pacientes que receberam Braftovi® em combinação com cetuximabe e FOLFIRI. As reações adversas sérias em $>3\%$ dos pacientes incluíram neutropenia febril (5,6%) e reação relacionada à infusão (4,2%).

A perfuração gastrointestinal fatal ocorreu em 1,4% dos pacientes que receberam Braftovi® em combinação com FOLFIRI.

A descontinuação permanente de Braftovi® devido a uma reação adversa ocorreu em 9% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do Braftovi® em $\geq 1\%$ dos pacientes incluíram suicídio consumado, diarreia, dispneia, perfuração gastrointestinal, reação relacionada à infusão e pirexia.

As interrupções da dosagem de Braftovi® devido a uma reação adversa ocorreram em 55% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção da dosagem em $\geq 5\%$ incluíram diarreia, diminuição da contagem de neutrófilos, neutropenia febril e neutropenia.

As reduções na dose de Braftovi® devido a uma reação adversa ocorreram em 20% dos pacientes. As reações adversas que levaram a reduções da dose de Braftovi® em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram náusea, vômito, diminuição do apetite e diarreia.

As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) de Braftovi® quando usado em combinação com cetuximabe e FOLFIRI foram náusea, diarreia, fadiga, vômito, alopecia, constipação, dor abdominal, diminuição do apetite e erupção cutânea.

As anormalidades laboratoriais Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 10\%$) de Braftovi[®] quando usado em combinação com cetuximabe e FOLFIRI foram diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da lipase, diminuição da contagem de leucócitos e diminuição da hemoglobina.

A Tabela 14 e a Tabela 15 apresentam reações adversas ao medicamento e anormalidades laboratoriais, respectivamente, identificadas na coorte 3 do BREAKWATER.

Tabela 14: Reações adversas ocorridas em $\geq 10\%$ dos pacientes que receberam Braftovi[®] em combinação com cetuximabe e FOLFIRI no BREAKWATER^a

Reações adversas	Braftovi [®] com FOLFIRI N = 71		FOLFIRI ± bevacizumabe N = 68	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia	14	0	4	0
Cefaleia ^b	13	0	13	0
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	61	3	57	2
Diarreia	54	10	49	9
Vômitos	47	3	31	0
Constipação	31	1	29	2
Dor abdominal ^b	30	0	22	2
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga ^b	47	4	50	6
Pirexia	17	0	4	2
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Diminuição do apetite	30	4	32	3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Artralgia ^b	24	0	4	0
Miopatia ^b	13	0	9	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	35	1	22	0
Erupção cutânea ^b	25	0	2	0
Pele seca ^b	24	0	6	0
Hiperpigmentação cutânea	24	0	3	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	17	0	7	0
Dermatite acneiforme ^b	11	0	0	0
Prurido ^b	11	0	0	0
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ^b	21	0	22	2
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)				
Nevo melanocítico	11	0	0	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	13	0	13	0

a. Graus de acordo com o National Cancer Institute CTCAE v4.03.

b. Representa múltiplos termos relacionados.

Tabela 15: Anormalidades laboratoriais ocorridas em $\geq 20\%$ (todos os graus) de pacientes que receberam Braftovi® em combinação com cetuximabe e FOLFIRI no BREAKWATER^a

Anormalidade laboratorial ^b	Braftovi® com cetuximabe e FOLFIRI		FOLFIRI ± bevacizumabe	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Diminuição de glóbulos brancos	72	20	67	6
Diminuição da contagem de neutrófilos	69	30	62	32
Diminuição de hemoglobina	61	10	58	3
INR aumentada	43	0	21	0
Tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado	33	2	43	0
Diminuição da contagem de plaquetas	21	0	26	0
Bioquímica				
Aumento de creatinina	59	2	82	3
Lipase aumentada	46	22	32	12
Glicose aumentada	43	8	35	3
Aumento da alanina aminotransferase	34	2	33	3
Redução da albumina	34	2	26	0
Redução de potássio	34	6	18	6
Cálcio diminuído	27	2	24	5
Fosfatase alcalina aumentada	22	0	36	5

a. Graus de acordo com o National Cancer Institute CTCAE v4.03.

b. O denominador usado para calcular a taxa variou de 65 a 68 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

CPNPC metastático positivo para BRAF V600E mutado

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Braftovi® (450 mg uma vez ao dia) em combinação com binimetinibe (45 mg por via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 98 pacientes com CPNPC metastático positivo para mutação em BRAF V600E (PHAROS).

As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) em pacientes recebendo Braftovi® em associação com binimetinibe foram fadiga, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anemia, deficiência visual, constipação, miopatia, e erupção cutânea.

Resumo tabulado de reações adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 16 por classe de sistemas de órgãos do MedDRA e em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica.

Tabela 16: Reações adversas em pacientes com CPNPC recebendo Braftovi® em combinação com binimetinibe no PHAROS

Classe de sistemas de órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Neoplasias benignas, malignas e não		Carcinoma de células escamosas da pele Papiloma cutâneo

Classe de sistemas de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10
especificadas (incluindo cistos e pólipos)		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade a medicamentos
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Dor de cabeça Neuropatia periférica	Paresia facial Disgeusia
Distúrbios visuais	Deficiência visual	Descolamento do epitélio pigmentar da retina (ou retinopatia serosa) Uveíte
Distúrbios cardíacos	Disfunção ventricular esquerda	
Distúrbios vasculares	Hemorragia	Hipertensão Tromboembolismo venoso
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Vômito Dor abdominal Náusea Constipação	Pancreatite Colite
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea Alopecia Prurido Pele seca	Hiperqueratose Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Dermatite acneiforme Eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia Miopatia Dor nas costas Dor nas extremidades	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Pirexia Fadiga Edema periférico	
Investigações	Transaminases aumentadas Aumento da creatina fosfoquinase no sangue Lipase aumentada Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Amilase aumentada

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Nas doses entre 600 e 800 mg de encorafenibe uma vez ao dia, observou-se disfunção renal (hipercreatinemia grau 3) em 3 dos 14 pacientes. A dose administrada mais elevada ocorreu como um erro de posologia em um paciente que tomou o encorafenibe 600 mg duas vezes ao dia durante um dia (totalizando 1200 mg). As reações adversas relatadas por este paciente foram eventos grau 1 de náusea, vômito e visão turva, posteriormente resolvidos.

Conduta

Não há tratamento específico para superdosagem.



Uma vez que o encorafenibe está moderadamente ligado às proteínas plasmáticas, a hemodiálise é, provavelmente, ineficaz no tratamento da superdosagem. Não existe antídoto conhecido para o encorafenibe.

Em caso de superdosagem, o tratamento com encorafenibe deve ser interrompido e a função renal deve ser monitorada, bem como as reações adversas. O tratamento sintomático e cuidados de suporte devem ser fornecidos conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0483

Produzido por:
Ardena US, LLC
New Jersey - EUA

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

BRACAP_20

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
10/04/2026		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2025	1345332257	11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	16/03/2026	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
16/12/2025	1605989258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/12/2025	1605989258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
24/11/2025	1525203258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/11/2025	1525203258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
			21/11/2025	1519740259	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	21/11/2025	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
22/08/2025	1148671251	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/08/2025	1148671251	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
24/07/2025	0964763257	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2024	1031171/24-8	11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	21/07/2025	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42

							- MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS		
14/04/2025	0510882251	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2024	1622196/24-6	11107 RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO	17/03/2025	• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
07/11/2024	1535404248	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/01/2024	0072602248	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	14/10/2024	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
23/09/2024	1303545241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2024	1303545241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• APRESENTAÇÕES • COMPOSIÇÃO • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42

		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	0248728245	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	27/08/2024	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
20/06/2024	0842433244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/06/2024	0842433244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
27/05/2024	0705258246	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/08/2022	4512021/22-8	11118 RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de Posologia	29/04/2024	• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
18/04/2024	0493896244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2024	0493896244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
29/02/2024	0247780243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	0247780243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
08/02/2023	0129184233	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0129184233	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42



04/08/2022	4508920225	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2022	0770202225	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	04/07/2022	• VERSÃO INICIAL	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
------------	------------	--	------------	------------	--	------------	------------------	--------	--