

BRAFTOVI® in Kombination mit MEKTOVI® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation indiziert.<sup>a</sup>



**BRAFTOVI® + MEKTOVI®:**  
**EINDRUCKSVOLLE  
WIRKUNG AB DER  
ERSTLINIE\***

## Therapiemanagement-Leitfaden

Der vorliegende Leitfaden fasst wesentliche Informationen aus den Fachinformationen von BRAFTOVI® und MEKTOVI® zusammen und dient einer vereinfachten Übersicht. Die Verwendung dieses Leitfadens liegt in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes.

Zu Detail-Information und bei Unklarheiten sind die jeweiligen Fachinformationen zu konsultieren.

<sup>a</sup> BRAFTOVI® und MEKTOVI® sind nur in Kombination miteinander zugelassen.

\*95 % der Patienten in der COLUMBUS-Studie waren therapienaiv für die metastasierte Behandlung<sup>d</sup>

Basiert auf den Fachinformationen von BRAFTOVI\* (Stand 07/2022) und MEKTOVI\* (Stand 01/2022).

## Welche Informationen benötigen Sie?

### **Basisinformationen zur Kombinationstherapie**

→ Kapitel 1, Seiten 4-6

### **Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen (Leber-/Nierenfunktionsstörungen, Ältere, Kinder)**

→ Kapitel 2, Seite 7

### **Vor, während und nach der Kombinationstherapie erforderliche Monitoring-Untersuchungen**

→ Kapitel 3, Seiten 8-9

### **Basisregeln zum Management der Kombinations- therapie bei Auftreten von Nebenwirkungen**

Allgemeine Vorgehensweisen

→ Kapitel 4, Seiten 10-15

Spezifische Informationen zu BRAFTOVI®

→ Kapitel 5, Seiten 16-18

Spezifische Informationen zu MEKTOVI®

→ Kapitel 5, Seiten 19-23

Glossar

→ Kapitel 6, Seite 24

## Vorgehensweise bei Nebenwirkungen:

### die Kombination betreffend

#### Hautreaktionen allgemein

→ Kapitel 4, Seite 13

#### Abnormale Leberwerte

→ Kapitel 4, Seite 14

#### Andere maligne Erkrankungen

→ Kapitel 4, Seite 15

### BRAFTOVI® betreffend

#### Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom

→ Kapitel 5, Seite 16

#### Uveitis, inkl. Iritis und Iridozyklitis

→ Kapitel 5, Seite 17

#### QTc-Verlängerung

→ Kapitel 5, Seite 18

### MEKTOVI® betreffend

#### Okuläre Nebenwirkungen inkl. RPED & RVO

→ Kapitel 5, Seite 20

#### Kardiale Nebenwirkungen, inkl. LVEF↓ & LVD

→ Kapitel 5, Seite 21

#### Muskuläre Nebenwirkungen, inkl. Rhabdomyolyse & CPK↑

→ Kapitel 5, Seite 22

#### Venöse Thromboembolie, inkl. TVT & LE

→ Kapitel 5, Seite 23

#### Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

→ Kapitel 5, Seite 23

### Sonstige Nebenwirkungen (die Kombination betreffend)

→ Kapitel 4, Seite 12

# 1 Basisinformationen zur Kombinationstherapie

## Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber

- den Wirkstoffen oder
- sonstigen Bestandteilen

## Standard-Therapieschema

### Kontinuierliche Einnahme ohne Therapiepausen:

---

**BRAFTOVI®** 450 mg 1× täglich (Gesamttagesdosis: 450 mg)

- 6 Kapseln à 75 mg

- Einnahme z.B. morgens oder abends; Zeitabstand: ~ 24 h

---

**MEKTOVI®** 45 mg 2× täglich (Gesamttagesdosis: 90 mg)

- 3 Tabletten à 15 mg je Einnahme

- Einnahme z.B. morgens und abends; Zeitabstand: ~ 12 h

---

## Orale Einnahme

Kapseln/Tabletten als Ganzes, mit einem Glas Wasser einnehmen

## Therapiedauer

Bis kein Nutzen mehr besteht oder inakzeptable Toxizität auftritt

## Vergessene Dosen

- BRAFTOVI®: nur nachholen, wenn Abstand zur nächsten Dosis > 12 h

- MEKTOVI®: nur nachholen, wenn Abstand zur nächsten Dosis > 6 h

## Nahrungsaufnahme

Einnahme mit oder ohne Nahrung möglich; Grapefruit in jeglicher Form vermeiden; während der Therapie auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten

## Bei Erbrechen

Keine zusätzliche Dosis einnehmen; nächste Dosis wie geplant einnehmen

## Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen

- Keine Anwendung bei:

- Melanom vom BRAF-Wildtyp

- Anwendung nicht empfohlen bei:

- Netzhautvenenverschluss in der Anamnese
- Verdacht auf Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung
- hereditärer Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption (MEKTOVI® enthält Lactose)

- Vorsichtige Anwendung bei:
  - LVEF-Ausgangswert < 50 % oder unterhalb des Normbereichs
  - Risikofaktoren für Netzhautvenenverschluss
  - früherer venöser Thromboembolie oder entsprechendem Risiko
  - Risiko für Verlängerung des QT-Intervalls (EKG)
- Besondere Aufmerksamkeit bei:
  - neuromuskulären Erkrankungen in Assoziation mit CPK-Anstieg und Rhabdomyolyse
- Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei:
  - früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation
- Limitierte Daten zur Anwendung bei:
  - Progress nach vorheriger BRAF-Inhibition (geringere Wirksamkeit)
  - BRAF-V600-mutiertem Melanom mit Hirnmetastasen
- Spezifische Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung finden Sie in Kapitel 2

## Mögliche Wechselwirkungen

System	Typ	Beispiele
<b>Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von:</b>		
CYP3A <sup>1</sup>	Starke Inhibitoren	Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol, Grapefruitsaft
<b>Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von:</b>		
CYP3A4 CYP1A2	Substrate	Hormonelle Kontrazeptiva, Duloxetin, Theophyllin
CYP1A2	Induktoren	Carbamazepin, Rifampicin
CYP3A CYP3A4	Moderate Inhibitoren	Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir, Imatinib
CYP3A4	Moderate, starke Induktoren	Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut
UGT1A1	Substrate	Raltegravir, Atorvastatin, Dolutegravir
	Induktoren	Rifampicin, Phenobarbital
	Inhibitoren	Indinavir, Atazanavir, Sorafenib
P-gp	Substrate	Posaconazol
	Induktoren	Phenytoin, Johanniskraut
BCRP	Substrate	Methotrexat, Rosuvastatin
OAT1 OAT3 OCT2	Substrate	Furosemid, Penicillin, Pravastatin, Ciprofloxacin
OATP1B1 OATP1B3 OCT1	Substrate	Atorvastatin, Bosentan
Sonstige	Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer	

## Verhütung, Schwangerschaft und Stillzeit

Zuverlässige Verhütung bei gebärfähigen Frauen erforderlich;  
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen

## Verkehrstüchtigkeit und Bedienen von Maschinen

Geringer Einfluss möglich; Aufklärung erforderlich

## Lagerung

Keine Kühlung erforderlich; unter 30 °C lagern


BCRP, Breast Cancer Resistance Protein; CYP, Cytochrome P450; OAT, Organic-Anion-Transporter; OCT, Organic-Cation-Transporter; UDP, Uridin Diphosphat; UGT, UDP Glukuronosyltransferase; P-gp, P-Glykoprotein

<sup>1</sup> Lässt sich die gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, sollte die Sicherheit sorgfältig überwacht werden.

## 2 Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen


### Leberfunktionsstörung

Grad	BRAFTOVI®	MEKTOVI®
<b>Leicht</b> (Child-Pugh A)	Vorsichtige Anwendung bei reduzierter Dosis (300 mg 1× täglich)	Keine Anpassung erforderlich
<b>Moderat</b> (Child-Pugh B)	Anwendung nicht empfohlen	
<b>Schwer</b> (Child-Pugh C)		

 Die Anwendung gemäß o.a. Vorgaben sollte mit Vorsicht erfolgen; engmaschige Überwachung empfohlen (inkl. klinischer Untersuchung, Leberfunktionstests und EKG; entsprechend klinischer Indikation)

### Nierenfunktionsstörung

Grad	BRAFTOVI®	MEKTOVI®
<b>Leicht</b> (eGFR: 60–90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Keine Anpassung erforderlich	Keine Anpassung erforderlich
<b>Moderat</b> (eGFR: 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
<b>Schwer</b> (eGFR: < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Vorsichtige Anwendung; keine Daten verfügbar	

 Die Anwendung gemäß o.a. Vorgaben sollte unter Vorsicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung erfolgen; engmaschige Überwachung empfohlen (inkl. Kreatininwerten); auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten

### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Keine Anpassung erforderlich

### Kinder und Jugendliche

Keine Daten verfügbar

### 3 Empfohlene Monitoring-Untersuchungen<sup>a</sup> vor, während und nach der Kombinationstherapie

Maßnahme	Vor Tx	Mo. 1	Mo. 2	Mo. 3	Mo. 4	Mo. 5
Nachweis BRAF <sup>V600_</sup> -Mutation <sup>1</sup>	x					
Klinische Untersuchung, inkl. Kopf-Hals-/Anal-/Beckenbereich <sup>2</sup> , RR	x	unter Therapie <sup>3</sup>				
Dermatologische Beurteilung	x		x		x	
Vollständige Blutbilduntersuchung	x	unter Therapie <sup>3</sup>				
Kontrolle der Leber-, CPK- und Kreatininwerte	x	x	x	x	x	x
Untersuchung auf Sehstörungen	x	bei jeder Visite <sup>4</sup>				
Herz-ECHO oder -MUGA, inkl. LVEF-Bestimmung	x	x			x <sup>5</sup>	
EKG	x	x			x <sup>5</sup>	
Kontrolle von Risikofaktoren für QTt, inkl. Elektrolyte <sup>6</sup>	x	kontinuierlich unter Therapie				
Computertomographie Thorax/Abdomen	x	unter Therapie <sup>3</sup>				

CPK, Kreatinphosphokinase; ECHO, Echokardiographie; EKG, Elektrokardiogramm; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Mo., Monat; MUGA, Multigated-Acquisition-Scan; QTt, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG; RR, Blutdruck; Tx, Therapie mit BRAFTOVI® und MEKTOVI®

<sup>1</sup> Mittels eines validierten Tests.

<sup>2</sup> Beckenbereich bei Frauen.

Maßnahme	Mo. 6	Mo. 7	Alle 2 Mo. nach Mo. 6	Alle 3 Mo. nach Mo. 7	Tx-Ende	Bis 6 Mo. nach Tx-Ende
Nachweis BRAF <sup>V600L</sup> -Mutation						
Klinische Untersuchung, inkl. Kopf-/Hals-/Anal-/Beckenbereich <sup>2</sup> , RR	unter Therapie <sup>3</sup>				x <sup>3</sup>	
Dermatologische Beurteilung	x		x			x
Vollständige Blutbilduntersuchung	unter Therapie <sup>3</sup>				x <sup>3</sup>	
Kontrolle der Leber-, CPK- und Kreatininwerte	x	danach weiter unter Therapie <sup>3</sup>				
Untersuchung auf Sehstörungen	bei jeder Visite <sup>4</sup>					
Herz-ECHO oder -MUGA, inkl. LVEF-Bestimmung		x <sup>5</sup>		x <sup>5</sup>		
EKG		x <sup>5</sup>		x <sup>5</sup>		
Kontrolle von Risikofaktoren für QT↑, inkl. Elektrolyte <sup>6</sup>	kontinuierlich unter Therapie					
Computertomographie Thorax/Abdomen	unter Therapie <sup>4</sup>				x <sup>3</sup>	

<sup>3</sup> Gemäß klinischer Indikation.

<sup>4</sup> ggf. sofortige weitergehende ophthalmologische Untersuchung bei Vorliegen von Symptomen.

<sup>5</sup> ggf. bei klinischer Indikation häufiger.

<sup>6</sup> Dies umfasst abnormale Serum-Elektrolyte (inkl. Magnesium und Kalium; ggf. Korrektur vor Therapiebeginn), kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, etc.

## 4 Basisregeln zum Management der Kombinations- therapie bei Auftreten von Nebenwirkungen

### Häufigste Nebenwirkungen gemäß Fachinformationen (≥ 25%; alle Grade)

<b>BRAFTOVI® 450 mg</b> 1× täglich + <b>MEKTOVI® 45 mg</b> 2× täglich (Standard-Schema) (n=274)	<b>BRAFTOVI® 300 mg</b> 1× täglich + <b>MEKTOVI® 45 mg</b> 2× täglich (Dosisreduktion bei NW) (n=257)	<b>BRAFTOVI® 300 mg</b> 1× täglich (Monotherapie bei NW-bedingter MEKTOVI®- Unterbrechung) (n=217)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue</li> <li>- Übelkeit</li> <li>- Diarrhoe</li> <li>- Erbrechen</li> <li>- Netzhautablösung</li> <li>- Abdominalschmerzen</li> <li>- Arthralgie</li> <li>- CPK-Anstieg</li> <li>- Myalgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue</li> <li>- Übelkeit</li> <li>- Diarrhoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperkeratose</li> <li>- Alopezie</li> <li>- PPES</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Hautausschlag</li> <li>- Arthralgie</li> <li>- Trockene Haut</li> <li>- Übelkeit</li> <li>- Myalgie</li> <li>- Kopfschmerzen</li> <li>- Erbrechen</li> <li>- Pruritus</li> </ul>

CPK, Kreatinphosphokinase; NW, Nebenwirkung; PPES, Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom

## Auftreten von Nebenwirkungen

Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder -abbruch kann erforderlich sein

### Therapieunterbrechung oder -abbruch

<b>BRAFTOVI®-Unterbrechung</b>	→	MEKTOVI®-Unterbrechung
<b>MEKTOVI®-Unterbrechung</b>	→	<u>Allgemein (siehe Seite 12):</u> BRAFTOVI®-Unterbrechung <u>Bei MEKTOVI®-bedingten NW (siehe Seite 19 ff.):</u> BRAFTOVI®-Reduktion auf 300 mg 1x täglich* für die Zeit der Unterbrechung**
<b>BRAFTOVI®-Abbruch</b>	→	MEKTOVI®-Abbruch
<b>MEKTOVI®-Abbruch</b>	→	BRAFTOVI®-Abbruch

\*Da als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\*Wenn MEKTOVI® nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI® wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

### Dosisreduktionsstufen

#### **BRAFTOVI®**

<b>Empfohlene Dosis</b>	450 mg 1x täglich = 6 Kapseln à 75 mg; z.B. morgens <u>oder</u> abends
<b>1. Dosisreduktion</b>	300 mg 1x täglich = 4 Kapseln à 75 mg; z.B. morgens <u>oder</u> abends
<b>2. Dosisreduktion</b>	225 mg 1x täglich = 3 Kapseln à 75 mg; z.B. morgens <u>oder</u> abends
<b>3. Dosisreduktion</b>	100 mg 1x täglich (limitierte Datenlage) = 2 Kapseln à 50 mg; z.B. morgens <u>oder</u> abends
<b>Abbruch</b>	Wenn 100 mg 1x täglich nicht vertragen wird
<b>Re-Eskalation (nach NW)</b>	Nicht möglich*

NW, Nebenwirkung

\* Bei NW, die in erster Linie mit BRAFTOVI® in Zusammenhang stehen. Wenn bei NW, die in erster Linie mit MEKTOVI® in Zusammenhang stehen, MEKTOVI® nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI® wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden (Seite 19 ff).

## Dosisreduktionsstufen

### MEKTOVI®

<b>Empfohlene Dosis</b>	45 mg 2× täglich = 3 Tabletten à 15 mg; z.B. morgens <u>und</u> abends
<b>1. Dosisreduktion</b>	30 mg 2× täglich = 2 Tabletten à 15 mg; z.B. morgens <u>und</u> abends
<b>Abbruch</b>	Wenn 30 mg 2× täglich nicht vertragen wird
<b>Re-Eskalation (nach NW)</b>	Von 30 mg auf 45 mg 2× täglich möglich: - wenn NW wirksam behandelt - nicht bei LVD oder NW G4

G, Grad; LVD, Linksventrikuläre Dysfunktion; NW, Nebenwirkung

## Allgemeine Vorgehensweise bei Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

Schweregrad	Therapieanpassung BRAFTOVI® + MEKTOVI®
Erneutes oder inakzeptables Ereignis G2  Erstmaliges Ereignis G3	Unterbrechung ≤ 4 Wochen: - bei Abklingen (G0-1/Ausgangsniveau): Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis - falls keine Besserung: Abbruch
Erstmaliges Ereignis G4	Vorgehen wie oben (G2/3) beschrieben <u>oder</u> Abbruch
Erneutes Ereignis G3	Abbruch erwägen
Erneutes Ereignis G4	Abbruch

G, Grad

## Vorgehensweise bei speziellen Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

### Vorgehensweise bei Hautreaktionen

Beobachtete Hautreaktionen  
(Standard-Schema BRAFTOVI® + MEKTOVI®)

<b>Nebenwirkungshäufigkeit gemäß Fachinformation (alle Grade)</b>	
Alopezie	Sehr häufig
Hautausschlag	Sehr häufig
Hyperkeratose	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig
Trockene Haut	Sehr häufig
Akneiforme Dermatitis	Häufig
Erythem	Häufig
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom*	Häufig
Pannikulitis	Häufig
Photosensitivität	Häufig

\*Nur Anpassung von BRAFTOVI® erforderlich, siehe Kapitel 5.

### Therapieanpassungen bei Hautreaktionen

<b>Schweregrad*</b>	<b>Therapieanpassung BRAFTOVI® + MEKTOVI®</b>
Ereignis G2	Fortsetzung der Therapie für 2 Wochen: falls keine Besserung: → Unterbrechung bis Abklingen auf G0-1, dann: - BRAFTOVI®-Wiederaufnahme mit gleicher Dosis - MEKTOVI®-Wiederaufnahme mit gleicher Dosis (bei erstmaligem G2-Auftreten) oder reduzierter Dosis (bei erneutem G2-Auftreten)
Ereignis G3	Unterbrechung bis Abklingen auf G0-1, dann: - Wiederaufnahme mit gleicher Dosis (bei erstmaligem G3-Auftreten) - Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis (bei erneutem G3-Auftreten)
Ereignis G4	Abbruch

G, Grad

\*Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

## Vorgehensweise bei abnormalen Leberwerten

Beobachtete Leberwertanstiege  
(Standard-Schema BRAFTOVI® + MEKTOVI®)

Nebenwirkungshäufigkeit gemäß Fachinformation (alle Grade)	
Gamma-Glutamyl-Transferase ↑	Sehr häufig
Transaminasen ↑	Sehr häufig

## Therapieanpassungen bei Leberwertanstiegen

Schweregrad*	Therapieanpassung BRAFTOVI® + MEKTOVI®
<b>Ereignis G2</b> (AST oder ALT > 3x – ≤ 5x ULN)	Fortsetzung der Therapie für 2 Wochen:# Unterbrechung bis Abklingen auf G0-1/ Ausgangswerte → Wiederaufnahme mit gleicher Dosis #BRAFTOVI® kann bis zu 4 Wochen weitergegeben werden, bei Unterbrechung von MEKTOVI® jedoch mit reduzierter Dosis (300 mg 1x täglich).
<b>Erstmaliges Ereignis G3</b> (AST oder ALT > 5x ULN und Bilirubin > 2x ULN)	Unterbrechung ≤ 4 Wochen: – bei Abklingen auf G0-1/Ausgangswerte: Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis – falls keine Besserung: Abbruch
<b>Erstmaliges Ereignis G4</b> (AST oder ALT > 20x ULN)	Vorgehen wie oben (G3) beschrieben <u>oder</u> Abbruch
<b>Erneutes Ereignis G3</b>	Abbruch erwägen
<b>Erneutes Ereignis G4</b>	Abbruch

ALT, Alanin-Amino-Transferase; AST, Aspartat-Amino-Transferase;  
G, Grad; ULN, Obere Grenze des Normbereichs  
\*Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

Für das Management erhöhter Gamma-Glutamyl-Transferase-Werte  
siehe allgemeine Vorgehensweisen in Kapitel 4.

## **Vorgehensweise bei anderen malignen Erkrankungen**

- Neue kutane maligne Erkrankung:  
Weiterführung der Therapie
- Neue nicht kutane maligne Erkrankung mit RAS-Mutation:  
Abbruch erwägen

## 5 Spezifische Regeln zum Management der Einzelsubstanzen bei Auftreten von Nebenwirkungen

### BRAFTOVI®

Bei folgenden Nebenwirkungen, die in erster Linie mit BRAFTOVI® in Zusammenhang stehen, sind Dosisreduktionen nur für BRAFTOVI® erforderlich (kategoriale Häufigkeit gemäß Fachinformation für: BRAFTOVI® 450 mg 1x täglich + MEKTOVI® 45 mg 2x täglich/ BRAFTOVI® 300 mg 1x täglich in Monotherapie\*):

- Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (häufig/sehr häufig)
- Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis (häufig/gelegentlich)
- QTc-Verlängerung (nicht kategoriell angegeben/Details siehe FI)

 Das BRAFTOVI®-spezifische Management bezieht sich auf die Dosisreduktionen, bezüglich Therapieunterbrechung/-abbruch siehe die allgemeinen Regeln in Kapitel 4.

QTc, frequenzkorrigiertes QT-Intervall; FI, Fachinformation

### Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)

Schweregrad*	Therapieanpassung BRAFTOVI®	Therapieanpassung MEKTOVI®
Ereignis G2	Fortsetzung der Therapie plus Supportiva (z.B. Topika); falls keine Besserung ≤ 2 Wochen:  Unterbrechung bis Abklingen auf GO-1 → Wiederaufnahme mit gleicher <u>oder</u> reduzierter Dosis	Gleichzeitige Unterbrechung und Wiederaufnahme (keine Dosisreduktion erforderlich)
Ereignis G3	Unterbrechung plus Supportiva (z.B. Topika); wöchentliche Untersuchung; bei Abklingen auf GO-1:  Wiederaufnahme mit gleicher <u>oder</u> reduzierter Dosis	

G, Grad

\*Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).



## QTc-Verlängerung

Schweregrad*	Therapieanpassung BRAFTOVI®	Therapieanpassung MEKTOVI®
QTcF > 500 ms und QTcF-Diff. zur Baseline ≤ 60 ms	Unterbrechung und Überwachung gemäß FI (4.4); wenn QTcF ≤ 500 ms: Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis Bei erneutem Auftre- ten: Abbruch	Gleichzeitige Unterbrechung und Wiederaufnahme (keine Dosisreduktion erforderlich)  Gleichzeitiger Abbruch
QTcF > 500 ms und QTcF-Diff. zur Baseline > 60 ms	Abbruch und Überwachung gemäß FI (4.4)	Abbruch

Baseline, Ausgangswert vor Therapiebeginn; FI, Fachinformation;

QTcF, frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fredericia

\*Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

## MEKTOVI®

Bei folgenden Nebenwirkungen, die in erster Linie mit MEKTOVI® in Zusammenhang stehen, sind Dosisreduktionen nur für MEKTOVI® erforderlich (kategoriale Häufigkeit gemäß Fachinformation für: BRAFTOVI® 450 mg 1x täglich + MEKTOVI® 45 mg 2x täglich)

- okuläre Nebenwirkungen:  
Ablösung des retinalen Pigmentepithels (sehr häufig)  
Netzhautvenenverschluss (nicht kategoriell angegeben;  
Details siehe FI)
- kardiale Nebenwirkungen:  
linksventrikuläre Dysfunktion (häufig)
- muskuläre Nebenwirkungen:  
Anstieg der Kreatinphosphokinase (sehr häufig),  
Rhabdomyolyse (gelegentlich)
- venöse Thromboembolie (häufig)
- interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (nicht kategoriell  
angegeben; für Details siehe FI)

FI, Fachinformation

- ⚠ Das MEKTOVI®-spezifische Management bezieht sich auf die Dosisreduktionen, bezüglich Therapieunterbrechung/-abbruch siehe die allgemeinen Regeln in Kapitel 4.

## Okuläre Nebenwirkungen

Schweregrad <sup>#</sup>	Therapieanpassung BRAFTOVI®	Therapieanpassung MEKTOVI®
Symptomatische RPED (G2-3)	Fortsetzung der BRAFTOVI®-Therapie mit niedrigerer Dosis (300 mg 1x täglich*) für die Zeit der MEKTOVI®-Unterbrechung**  Gleichzeitiger Abbruch	Unterbrechung ≤ 2 Wochen und wiederholte ophthalmologische Kontrolle (inkl. Visus): - Bei Abklingen auf G0-1: Wiederaufnahme mit gleicher Dosis - Bei Abklingen auf G2: Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis  Falls keine Besserung auf G2: Abbruch
Symptomatische RPED (G4) mit Visus↓ (G4)	Abbruch	Abbruch
RVO		

G, Grad; RPED, Ablösung des retinalen Pigmentepithels; RVO, Netzhautvenenverschluss

<sup>#</sup>Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

\*Da BRAFTOVI® als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\* Wenn MEKTOVI® nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI® wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

## Kardiale Nebenwirkungen

Schweregrad <sup>#</sup>	Therapieanpassung BRAFTOVI <sup>®</sup>	Therapieanpassung MEKTOVI <sup>®</sup>
<p>LVEF↓ G2 <u>oder</u> asymptomatische LVEF↓ &gt; 10% vs. Baseline mit Werten &lt; LLN</p>	<p>Fortsetzung der BRAFTOVI<sup>®</sup>-Therapie mit niedrigerer Dosis (300 mg 1x täglich*) für die Zeit der MEKTOVI<sup>®</sup>- Unterbrechung**</p> <p>Gleichzeitiger Abbruch</p>	<p>LVEF-Kontrolle alle 2 Wochen: Falls asymptomatisch: Unterbrechung ≤ 4 Wochen; Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis, wenn innerhalb dieser Zeit: - LVEF ≥ LLN <u>und</u> - LVEF↓ ≤ 10% vs. Baseline</p> <p>Falls keine LVEF- Normalisierung ≤ 4 Wochen: Abbruch</p>
<p>LVEF↓ (G3-4) <u>oder</u> symptomatische LVD</p>	<p>Abbruch</p>	<p>Abbruch und LVEF-Kontrolle alle 2 Wochen bis Normalisierung</p>

Baseline, Ausgangswert vor Therapiebeginn; G, Grad; LLN, Untere Grenze des Normbereichs; LVD, Linksventrikuläre Dysfunktion; LVEF↓, Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction  
<sup>#</sup> Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

\* Da BRAFTOVI<sup>®</sup> als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\* Wenn MEKTOVI<sup>®</sup> nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI<sup>®</sup> wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

## **Muskuläre Nebenwirkungen**

(Rhabdomyolyse/Anstieg der Kreatinphosphokinase)

<b>Schweregrad<sup>#</sup></b>	<b>Therapieanpassung BRAFTOVI<sup>®</sup></b>	<b>Therapieanpassung MEKTOVI<sup>®</sup></b>
<b>Ereignis G3</b> (CPK > 5-10x ULN) <u>ohne</u> Symptomatik	Fortsetzung der Therapie	Fortsetzung der Therapie; ausreichend hydrieren
<b>Ereignis G4</b> (CPK > 10x ULN) <u>ohne</u> Symptomatik	Fortsetzung der BRAFTOVI <sup>®</sup> - Therapie mit niedrigerer Dosis (300 mg 1x täg- lich*) für die Zeit der MEKTOVI <sup>®</sup> - Unterbrechung**; Vorsicht bei Auftreten von schwerer Nieren- funktionsstörung (keine Daten)	Unterbrechung bis Abklingen auf G0-1 und ausreichend hydrieren
<b>Ereignis G3-4</b> (CPK > 5x ULN) <u>mit</u> Muskelsymp- tomen oder Nierenfunk- tionsstörung	Gleichzeitiger Abbruch	Vorgehen wie bei G4 beschrieben, falls Normalisierung ≤ 4 Wochen: Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis <u>oder</u> Abbruch

CPK, Kreatinphosphokinase; G, Grad; ULN, Obere Grenze des Normbereichs

<sup>#</sup>Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

\* Da BRAFTOVI<sup>®</sup> als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\* Wenn MEKTOVI<sup>®</sup> nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI<sup>®</sup> wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

## Venöse Thromboembolie

Schweregrad <sup>#</sup>	Therapieanpassung BRAFTOVI®	Therapieanpassung MEKTOVI®
Unkomplizierte TVT oder LE ≤ G3	Fortsetzung der BRAFTOVI®-Therapie mit niedrigerer Dosis (300 mg 1x täglich*) für die Zeit der MEKTOVI®-Unterbrechung**  Gleichzeitiger Abbruch	Unterbrechung; bei Abklingen auf G0-1 → Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis  Falls keine Besserung: Abbruch
LE G4	Abbruch	Abbruch

G, Grad; LE, Lungenembolie; TVT, Tiefe Beinvenenthrombose

<sup>#</sup>Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

\* Da BRAFTOVI® als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\* Wenn MEKTOVI® nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI® wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

## Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Schweregrad <sup>#</sup>	Therapieanpassung BRAFTOVI®	Therapieanpassung MEKTOVI®
Ereignis G2	Fortsetzung der BRAFTOVI®-Therapie mit niedrigerer Dosis (300 mg 1x täglich*) für die Zeit der MEKTOVI®-Unterbrechung**  Gleichzeitiger Abbruch	Unterbrechung ≤ 4 Wochen; bei Abklingen auf G0-1 → Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis  Falls kein Abklingen ≤ 4 Wochen: Abbruch
Ereignis G3-4	Abbruch	Abbruch

G, Grad

<sup>#</sup>Gemäß NCI-CTCAE v4.03 (siehe Referenzen).

\* Da BRAFTOVI® als Einzelwirkstoff mit 450 mg 1x täglich nicht gut verträglich.

\*\* Wenn MEKTOVI® nach der Unterbrechung wieder gegeben wird, kann BRAFTOVI® wieder auf 450 mg 1x täglich erhöht werden.

## 6 Glossar

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Seite für Management</b>
CPK-Erhöhung	22
Hand-Fuß-Syndrom (PPES)	16
Hautreaktionen, allgemein	13
Interstitielle Lungenerkrankung	23
Iridozyklitis	17
Iritis	17
Leberwert-Erhöhung	14
Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) erniedrigt	21
Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)	21
Lungenembolie (LE)	23
Maligne Erkrankungen (non-Melanom)	15
Palmar-plantares Erythro-dysästhesie-Syndrom (PPES)	16
Pneumonitis	23
QT-Verlängerung	18
Retinale Pigmentepithel-Dystrophie (RPED)	20
Retinaler Venenverschluss (RVO)	20
Rhabdomyolyse	22
Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	23
Uveitis	17
Venöse Thromboembolie	23

## 8 Referenzen

- Fachinformation BRAFTOVI®<sup>1</sup>
- Fachinformation MEKTOVI®<sup>2</sup>
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. November 2017. Zugriff am 09.11.2021; [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)

### **Design der Studie COLUMBUS Part I:**

Part I der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie COLUMBUS verglich Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Encorafenib plus Binimetinib mit den BRAF-Inhibitor-Monotherapien Vemurafenib bzw. Encorafenib. Eingeschlossen wurden 577 Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem malignem Melanom mit BRAFV600-Mutation (Subtyp V600 E oder K), die im fortgeschrittenen Stadium unbehandelt waren oder einen Progress nach einer Immuntherapielinie erlitten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 : 1 in die folgenden Therapiearme: Encorafenib 450 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich (n = 192), Encorafenib 300 mg einmal täglich (n = 194) oder Vemurafenib 960 mg zweimal täglich (n = 191). Primärer Endpunkt war das PFS nach zentraler Auswertung unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Vemurafenib.<sup>4,5</sup>

**Laden Sie sich die CTCAE-Klassifikation als App auf Ihr Smartphone:**



Google Play



Apple Store

CTCAE plus wird zur Verfügung gestellt von Akane Watanabe (<https://icommuse.com/>). Pierre Fabre übernimmt keinerlei Haftung oder Garantie für die Richtigkeit, Vollständigkeit sowie Verfügbarkeit der Software und ihrer Inhalte. Google und Apple sind eingetragene Warenzeichen.

## Deutschland:

**Braftovi® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff:** Encorafenib **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestand.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Kombi. m. Binimetinib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit BRAF V600 Mutation. Encorafenib in Kombi. m. Cetuximab zur Behandl. von Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestand. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Binimetinib zur Beh. des Melanoms:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. **Bei alleiniger Anw. v. Braftovi im Rahmen von klin. Studien mit Melanom-Pat.:** *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Gesichtslähmung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg von: Transaminasen, Kreatinin im Blut, Lipase. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Uveitis, Pankreatitis, Anstieg Amylase. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Cetuximab zur Beh. des Kolorektalkarzinoms:** *Sehr häufig:* Melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, periph. Neuropathie, Kopfschm., Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschm., Diarrhoe, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Arthralgie/muskuloskeletale Schm., Myopathie/Muskelerkrankungen, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Papillom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, supraventrikul. Tachykardie, Hyperpigment. D. Haut, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hyperkeratose, Alopezie, Erythem, Nierenversagen, Anstieg Kreatinin im Blut, Anstieg Transaminasen. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg Amylase, Anstieg Lipase. Nicht über 30°C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation.

**Stand:** 07/2022

Pierre Fabre Pharma GmbH, Neuer Messplatz 5, 79108 Freiburg

**Mektovi® 15 mg Filmtabletten. Wirkstoff:** Binimetinib. **Zus.:** 1 Filmtablette enth. 15 mg Binimetinib. Sonst. Bestand.: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristall. Cellulose (E460i), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b). Überzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anw.:** Binimetinib in Kombi. m. Encorafenib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem o. metastasiertem Melanom mit BRAF V600 Mutation. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff oder einen der sonst. Bestand. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation.

**Stand:** 01/2022.

Pierre Fabre Pharma GmbH, Neuer Messplatz 5, 79108 Freiburg

## Österreich:

### **Braftovi® 50 mg Hartkapseln; Braftovi® 75 mg Hartkapseln**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Braftovi 50 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib; Braftovi 75 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristalline Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b); Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172); Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520). **Anwendungsgebiete:** Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01EC03. **Inhaber der Zulassung:** Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, Frankreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2022.

**Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie potenziellen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen (<http://www.basg.gv.at> – Rubrik Arzneispezialitätenregister).**

Pierre Fabre Pharma Austria, Jasminstr. 2, 4600 Wels.

### **Mektovi® 15 mg Filmtabletten**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 15 mg Binimetinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 133,5 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460i), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b); Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01EE03. **Inhaber der Zulassung:** Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, Frankreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 01/2022.

**Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie potenziellen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen (<http://www.basg.gv.at> – Rubrik Arzneispezialitätenregister).**

Pierre Fabre Pharma Austria, Jasminstr. 2, 4600 Wels.

BRAFTOVI® in Kombination mit MEKTOVI® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation indiziert.<sup>1,2</sup>

# EINDRUCKSVOLLE WIRKUNG AB DER ERSTLINIE\*

Mit BRAFTOVI® + MEKTOVI®<sup>3</sup>

5-JAHRES-UPDATE<sup>3</sup>

PFS

**Doppelt so langes** medianes progressionsfreies Überleben vs Vemurafenib<sup>a</sup>

OS

Fast **doppelt so langes** medianes Gesamtüberleben vs Vemurafenib<sup>b</sup>

ORR

Fast **2 von 3** Patienten sprachen auf die Behandlung an<sup>c</sup>

QoL

**Bedeutende Verbesserung** der Lebensqualität Ihrer Patienten vs Vemurafenib<sup>d</sup>

PFS, progressionsfreies Überleben; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; QoL, Lebensqualität. \*95 % der Patienten in der COLUMBUS-Studie waren therapienaiv für die metastasierte Behandlung<sup>1</sup>. <sup>a</sup>Medianer Nachbeobachtungszeitraum von 40,8 Monaten.<sup>3</sup> PFS (zentrale Auswertung) war der primäre Endpunkt in der COLUMBUS-Studie.<sup>3,5</sup> <sup>b</sup>Medianer Nachbeobachtungszeitraum von 70,4 Monaten.<sup>3</sup> OS war ein sekundärer Endpunkt der COLUMBUS-Studie.<sup>3,5</sup> <sup>c</sup>Ansprechen war ein sekundärer Endpunkt in der COLUMBUS-Studie.<sup>3,5</sup> Nach zentraler Auswertung.<sup>3</sup> Datenschnitt: September 2020. Diese 5-Jahres-Analyse ist post hoc und deskriptiv. <sup>d</sup>QoL war ein sekundärer Endpunkt in der COLUMBUS-Studie.<sup>4,5</sup>

Vollständige Informationen finden Sie in den jeweiligen Fachinformationen.

<sup>a</sup> BRAFTOVI® und MEKTOVI® sind nur in Kombination miteinander zugelassen.

1. Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 07/2022, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>.
2. Mektovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 01/2022, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>.
3. Dummer R, Flaherty KT, Robert C et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022 Jul 21; 40(36), 4178-4188.
4. Gogas HJ, Dummer R, Ascierto PA et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: results from a multicentre, open-label, randomised, Phase III study (COLUMBUS). Eur J Cancer 2021;152:116-128.
5. 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;

DE-MEK-05-23-2300001