

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 9 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 11 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Der BRAF-Signalweg | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ARAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform A |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BRAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B |
| CRAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform C |
| EGF | Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor) |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors) |
| ERK | Extracellular Signal-Regulated Kinase |
| Grb2 | Growth factor receptor-bound protein 2 |
| IgG ₁ | Immunglobulin G ₁ |
| KRK | Kolorektalkarzinom |
| MAPK | Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) |
| MEK | MAPK/ERK-Kinase |
| mKRK | Metastasiertes Kolorektalkarzinom |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| PFS | Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma |
| RAS | Rat Sarcoma Protoonkogen |
| Sos | Son of Sevenless |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|--------------------|
| Wirkstoff: | Encorafenib |
| Handelsname: | Braftovi® |
| ATC-Code: | L01XE46 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|-------------------|
| 14275924 | EU/1/18/1314/001 | 50 mg | 28 (Hartkapseln) |
| 14439656 | EU/1/18/1314/003 | 50 mg | 112 (Hartkapseln) |
| 14275930 | EU/1/18/1314/002 | 75 mg | 42 (Hartkapseln) |
| 14439662 | EU/1/18/1314/004 | 75 mg | 168 (Hartkapseln) |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Encorafenib ist ein potenter und hoch-selektiver ATP (Adenosintriphosphat)-kompetitiver RAF-Kinase-Inhibitor, der in Kombination mit Cetuximab zur Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, zugelassen ist (1). RAF ist Teil des MAPK-Signalweges.

Bei Cetuximab handelt es sich um einen chimären monoklonalen Immunglobulin-G₁ (IgG₁)-Antikörper, der spezifisch gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors EGFR gerichtet ist. Cetuximab bindet an EGFR mit einer ca. 5- bis 10-fach höheren Affinität als endogene Liganden. Somit wird die Bindung dieser endogenen EGFR-Liganden blockiert und die Funktion des Rezeptors gehemmt.

Der MAPK-Signalweg spielt eine große Rolle bei wichtigen Prozessen in der Zelle wie der Induktion und Regulation des Zellzyklus. Seine Aktivierung führt zur Expression von Genen, die an der Entstehung von Krebs beteiligt sein können, weswegen Veränderungen oder eine dauerhafte Aktivierung dieses Signalweges bei vielen Krebsarten auftreten (2, 3). Der MAPK-Weg besteht aus einer Kaskade mehrerer aneinander gereihter Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung nacheinander aktiviert werden (siehe Abbildung 1). Binden Wachstumsfaktoren wie EGF an Tyrosin-Kinase-Rezeptoren wie EGFR, wird der MAPK-Signalweg aktiviert. Über die Rekrutierung verschiedener Adapterproteine und Guanosintriphosphat-Austauschfaktoren wird RAS aktiviert, was wiederum zu einer Aktivierung der Serin-Threonin-Proteinkinase RAF (Isoformen A-C: ARAF, BRAF, CRAF) führt. Im Anschluss phosphoryliert und aktiviert RAF die MEK-Kinase, was wiederum die Phosphorylierung und Aktivierung der Kinase ERK auslöst. Letztendlich werden diverse Transkriptionsfaktoren aktiviert, was die Aktivierung verschiedener Zielgene bewirkt, die u. a. die Zellproliferation, Angiogenese und die Unterdrückung der Apoptose regulieren (2-4).

BRAF-V600E-Mutation

BRAF-Mutationen betreffen ca. 8–12% der Patienten mit mKRC; in den meisten Fällen ist Kodon 600 betroffen, in seltenen Fällen Kodon 594 und 596. Die Patienten des hier

vorliegenden Anwendungsgebietes tragen eine BRAF-V600E-Mutation, bei der Valin an Position V600 mit Glutaminsäure ersetzt wurde. Die BRAF-V600E-Mutation stellt mit einem Anteil von ca. 90% die häufigste BRAF-Mutation dar (5). Durch die V600E-Mutation ist die BRAF-Kinase konstitutiv aktiv, was zu einem andauernden MAPK-Signaling und erhöhter Proliferation der Tumorzellen führt (6). Anzumerken ist zudem, dass sich RAS- und BRAF-V600-Mutationen gegenseitig nahezu ausschließen (7).

Patienten mit BRAF-V600-mutiertem mKRRK weisen eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung auf (8-10). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Kolorektalkarzinom insgesamt beträgt ca. 63% bei beiden Geschlechtern (11, 12). In der metastasierten Situation konnte durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das Gesamtüberleben auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden (13, 14). Demgegenüber liegt das Gesamtüberleben bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation bei nur 10,5–24,1 Monaten (15-19).

Der MAPK-Signalweg stellt einen zentralen Ansatzpunkt der Therapie des mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar. Bei Encorafenib handelt es sich – wie oben beschrieben – um einen RAF-Kinase-Inhibitor (1). Encorafenib wird im Anwendungsgebiet des mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in Kombination mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab verabreicht (20). Somit wird mit der Kombinationstherapie aus den beiden Inhibitoren die Signalübertragung an zwei unterschiedlichen Stellen im MAPK-Signalweg gehemmt (siehe Abbildung 1). Bisher ist in Deutschland kein BRAF-Kinase-Inhibitor zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms (KRRK) zugelassen.

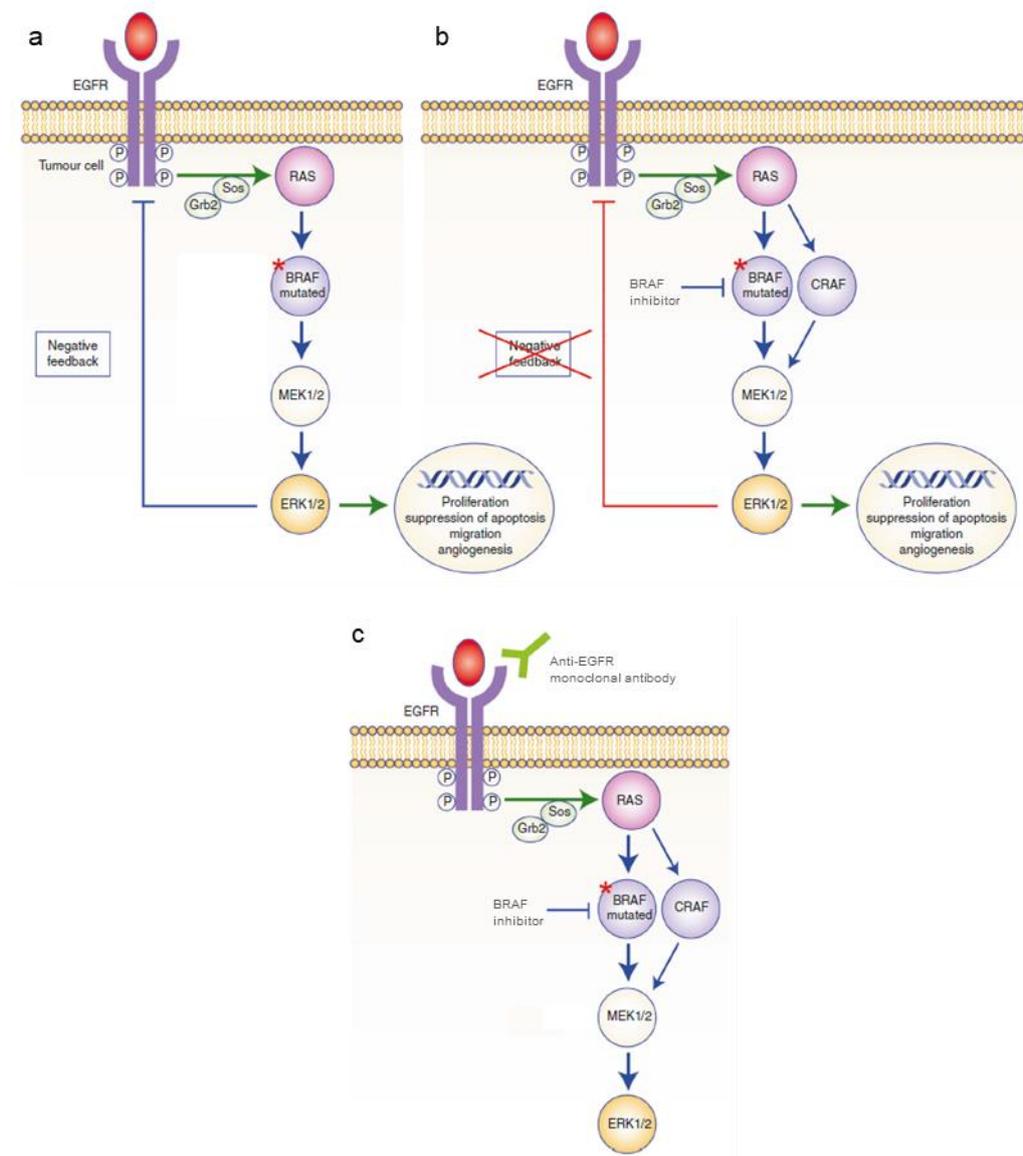


Abbildung 1: Der BRAF-Signalweg

a BRAF-Signalweg bei aktivierender BRAF-Mutation

b Inhibition von BRAF mit resultierender Unterdrückung des ERK-vermittelten negativen Feedback-Loops und einer Reaktivierung des MAPK-Signalweges über CRAF

c Wirkmechanismus der Kombination aus BRAF- und EGFR-Inhibitoren

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform C; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase; Grb2: Growth Factor Receptor-Bound Protein 2; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MEK: MAPK/ERK-Kinase; RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; Sos: Son of Sevenless

modifiziert nach Taieb et al. 2019 (3)

Studienergebnisse belegen, dass die Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit KRK und einer BRAF-Mutation keine dauerhaft wirksame Therapieoption darstellt (5, 6, 21-27). In den betreffenden Phase I–II-Studien zur Monotherapie mit den BRAF-Inhibitoren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib lag die Ansprechrate unter 10%, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 2,1–4,5 Monaten und das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 7,7–9,3 Monaten (24-27). Präklinische Daten deuten darauf hin, dass im Falle der alleinigen Inhibition von BRAF u. a. der negative Feedback-Loop, den ERK normalerweise auf EGFR ausübt, unterbrochen wird (siehe Abbildung 1a und Abbildung 1b). Dies führt zur Aktivierung von EGFR und in der Folge zu einer Reaktivierung des MAPK-Signalweges, u. a. unter einem Bypass des inhibierten BRAF über CRAF (3, 22, 28). Hinzu kommt, dass beim KKRK – anders als bei anderen Entitäten wie z. B. dem malignen Melanom – eine höhere Expression der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (inkl. EGFR) vorliegt (3, 28), was den zuvor genannten Reaktivierungseffekt vermutlich zusätzlich verstärkt.

Die somit zustande kommende therapeutische Resistenz gegenüber der BRAF-Monotherapie kann durch eine Kombinationstherapie aus BRAF- und EGFR-Inhibitoren umgangen werden (22, 23). So konnte in den betreffenden Phase I–II-Studien zu den Kombinationen Vemurafenib plus Cetuximab, Vemurafenib plus Panitumumab, Dabrafenib plus Panitumumab und Encorafenib plus Cetuximab eine gegenüber der BRAF-Monotherapie bessere Wirksamkeit erreicht werden: Ansprechrate 4–22%; medianes PFS 3,2–4,2 Monate; medianes OS 7,1–13,2 Monate (26, 29-32).

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab stellt die erste zielgerichtete Therapie speziell für erwachsene Patienten mit mKRRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar, für die aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf besteht. In der Zulassungsstudie BEACON CRC konnte durch diese Zweifachkombination gegenüber der Standardtherapie aus Irinotecan-basierter Chemotherapie plus Cetuximab eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Tumorausprechens, des PFS sowie des OS bei adäquatem Sicherheitsprofil der Zweifachkombination erreicht werden (33, 34).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Encorafenib ist angezeigt: [...] in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben | nein | 02.06.2020 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Fachinformation von Braftovi[®] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Encorafenib ist angezeigt: in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [...] | 20.09.2018 |
| BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Fachinformation von Braftovi[®] entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Ergänzend wurden Fachartikel und Leitlinien hinzugezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi[®] 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2020) - Encorafenib. 2020.
2. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. Cancer Discov. 2019;9(3):329-41.
3. Taieb J, Lapeyre-Prost A, Laurent Puig P, Zaanani A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. Br J Cancer. 2019;121(6):434-42.
4. Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. Acta pharmaceutica Sinica B. 2018;8(4):552-62.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2648-57.
6. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:9250757.
7. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):594-603.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, 2019, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2019.
9. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2092-7.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
11. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. [Zugriff am: 08.04.2020]
12. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
13. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2018.
14. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2018.
15. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017;79:50-60.
16. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466-75.
17. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306-15.
18. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
19. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):57-63.
20. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 05/2019) - Cetuximab. 2019.
21. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant

- Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1460-9.
22. Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:109-19.
 23. Sundar R, Hong DS, Kopetz S, Yap TA. Targeting BRAF-Mutant Colorectal Cancer: Progress in Combination Strategies. *Cancer Discov.* 2017;7(6):558-60.
 24. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4032-8.
 25. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1893-901.
 26. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373(8):726-36.
 27. Gomez-Roca CA, Delord J, Robert C, Hidalgo M, von Moos R, Arance A, et al. Encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label, phase 1 study. *Ann Oncol* 2014;25(suppl_4):iv167-209. 2014.
 28. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012;2(3):227-35.
 29. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, Reidy DL, Kemeny N, Wolinsky T, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2015;21(6):1313-20.
 30. van Geel R, Tabernero J, Elez E, Bendell JC, Spreafico A, Schuler M, et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2017;7(6):610-9.
 31. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018;8(4):428-43.
 32. Tabernero J, Geel RV, Guren TK, Yaeger RD, Spreafico A, Faris JE, et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAF mCRC). *Journal of Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):3544.
 33. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. LBA-006 BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 4):iv137-51.
 34. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-43.