

À destination des médias scientifiques et financiers internationaux,  
Et à l'exception des médias basés aux États-Unis et au Royaume-Uni.



LABORATOIRES

**Pierre Fabre**

**Les Laboratoires Pierre Fabre reçoivent un avis positif du CHMP pour BRAFTOVI® (encorafenib) en association avec MEKTOVI® (binimetinib) pour le traitement des patients adultes présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>**

- *L'avis positif du CHMP se base sur les résultats de l'étude de phase II PHAROS<sup>1</sup>, qui a démontré un taux de réponse objective (ORR) de 75 % chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement et de 46 % chez les patients déjà traités. Le profil de sécurité est conforme à celui observé dans l'indication approuvée du mélanome métastatique<sup>1</sup>.*
- *La décision de la Commission européenne concernant BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) est attendue dans le courant de l'année.*

**Castres, France, 26 juillet 2024** – Les Laboratoires Pierre Fabre annoncent aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) a émis un avis positif recommandant l'approbation de BRAFTOVI® (encorafenib) en association avec MEKTOVI® (binimetinib) dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>. L'avis positif va maintenant être soumis à la Commission européenne (CE) et une décision sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'UE est attendue dans le courant de l'année.

Eric Ducournau, directeur général des Laboratoires Pierre Fabre, a déclaré : « *L'avis positif du CHMP marque une étape décisive dans notre engagement à fournir une nouvelle option de traitement ciblé efficace pour les patients présentant un CPNPC avancé porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, qui, actuellement, ne disposent que d'options thérapeutiques limitées. Nous attendons avec impatience la décision de la Commission européenne pour mettre BRAFTOVI® + MEKTOVI® à la disposition des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules en Europe.* »

L'avis positif du CHMP est étayé par les données de l'étude mondiale de phase II PHAROS, ouverte, multicentrique et non randomisée, à laquelle ont participé 98 patients provenant de 56 centres d'étude répartis dans 5 pays.<sup>1</sup>

Lors de l'analyse primaire (date limite : 22 septembre 2022), le critère d'évaluation principal de l'essai (taux de réponse objective [ORR] déterminé par un examen radiologique indépendant [IRR]) a été atteint. L'étude PHAROS a révélé que chez les patients présentant un CPNPC avancé porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, BRAFTOVI® et MEKTOVI® apportent un bénéfice clinique significatif, avec un ORR de 75 % (IC à 95 % : 62-85) chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement (n=59), 59 % d'entre eux

ayant maintenu leur réponse pendant au moins 12 mois. Pour les patients ayant reçu un traitement antérieur (n=39), le ORR était de 46 % (IC à 95 % : 30-63), 33 % d'entre eux ayant maintenu leur réponse pendant au moins 12 mois.<sup>1</sup>

La médiane de la survie sans progression (PFS) selon l'IRR ne pouvait être estimée (NE) pour le groupe n'ayant jamais reçu de traitement (IC à 95 % : 15,7-NE) et était de 9,3 mois (IC à 95 % : 6,2-NE) pour le groupe ayant déjà reçu un traitement. La médiane de la survie globale (OS) était NE pour les deux sous-groupes.<sup>1</sup>

Les effets indésirables liés au traitement (TRAE) les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) observés dans l'étude PHAROS étaient les nausées (50 %), la diarrhée (43 %), la fatigue (32 %) et les vomissements (29 %). Des AES graves liés au traitement sont survenus chez 14 % des patients, le plus fréquent étant la colite (3 %).<sup>1</sup> Une hémorragie intracrânienne, correspondant à un AE de grade 5, a été rapportée.

BRAFTOVI® + MEKTOVI® sont actuellement approuvés en Europe pour le traitement des patients adultes présentant un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600</sup>.<sup>2,3</sup> BRAFTOVI® en association avec le cetuximab est également approuvé en Europe pour le traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique (CCRM) porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> et ayant reçu un traitement systémique antérieur.<sup>2</sup> Le 12 octobre 2023, Pfizer, partenaire des Laboratoires Pierre Fabre, a annoncé l'approbation de BRAFTOVI® + MEKTOVI® par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement des patients adultes présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> tel que détecté par un test approuvé par la FDA.<sup>4</sup>

### **À propos de PHAROS**

PHAROS ([NCT03915951](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03915951)) est une étude clinique ouverte en cours de phase II, multicentrique, à bras unique et non randomisée, visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI® (encorafenib 450 mg QD) en association avec MEKTOVI® (binimetinib 45 mg BID) chez 98 patients présentant un CPNPC avancé porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et/ou un traitement par inhibiteur de la protéine anti-PD-1/PD-L1. Les mutations ont été identifiées au moyen d'un séquençage nouvelle génération ou de tests d'amplification en chaîne par polymérase effectués dans le laboratoire local du patient. Le critère d'évaluation principal est le ORR confirmé selon RECIST v1.1, par un examen radiologique indépendant (IRR) ; les objectifs secondaires comprennent des critères d'efficacité supplémentaires, notamment la durée de la réponse (DDR), la PFS et la OS, ainsi que la sécurité. L'essai est mené sur 56 sites en : Corée du Sud, Espagne, États-Unis; Italie et Pays-Bas.

L'étude PHAROS est commanditée par Pfizer Inc. et menée avec le soutien des Laboratoires Pierre Fabre.

### **À propos du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>**

Le cancer du poumon est la principale cause de décès liés au cancer, avec près de 1,8 million de décès par an dans le monde.<sup>14</sup> Au niveau mondial, les cancers du poumon représentent 12,4 % de l'ensemble des cancers, avec plus de 2,2 millions de nouveaux cas chaque année. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 80 % de l'ensemble des cas de cancers du poumon.<sup>5,6</sup>

Actuellement, on estime que jusqu'à 69 % des patients atteints de CPNPC avancé présentent des mutations pouvant être ciblées thérapeutiquement dans de nombreux gènes<sup>13</sup>.

Ces mutations peuvent se produire dans plusieurs gènes ; l'un d'entre eux est connu sous le nom de mutation v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*), qui est à l'origine de 1 à 5 % de l'ensemble des CPNPC.<sup>16</sup>

Les mutations *BRAF* stimulent la croissance et la prolifération des cellules tumorales en altérant la voie de signalisation MAP kinase (MAPK).<sup>1</sup> L'une des mutations *BRAF* les plus courantes est *BRAF*<sup>V600E</sup>, qui est présente dans environ 1 à 2 % des cas de CPNPC.<sup>7</sup>

Il a été démontré que l'inhibition de la mutation *BRAF* et de la voie en aval de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MEK) améliorerait les taux de réponse des patients par rapport à l'inhibition de la mutation *BRAF* seule.<sup>12</sup>

La médecine de précision a fait de grands progrès dans le traitement du cancer du poumon pour les patients présentant un CPNPC porteur d'altérations génétiques, telles que les mutations *BRAF*<sup>V600E</sup>, qui peuvent être détectées à l'aide de tests de biomarqueurs.<sup>9,10</sup> Les progrès de la thérapie ciblée et l'utilisation plus répandue des tests de biomarqueurs ont été associés à des améliorations significatives de la mortalité due au CPNPC au niveau de la population au cours des dernières années.<sup>11</sup>

### **À propos de BRAFTOVI® + MEKTOVI®**

BRAFTOVI® (encorafenib), un inhibiteur puissant et hautement sélectif de *BRAF* au profil pharmacologique distinct de celui des autres inhibiteurs de *BRAF*, et MEKTOVI® (binimetinib), un inhibiteur puissant et sélectif de *MEK*, inhibent les kinases de la voie MAPK, qui est activée de façon constitutive dans les CPNPC porteurs de mutation *BRAF*<sup>V600</sup>, ce qui se traduit par une activité antitumorale cliniquement pertinente.

Il a été démontré que l'activation incontrôlée de cette voie se produit dans de nombreux cancers, notamment le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).<sup>1,15</sup>

En 2018, la CE a approuvé BRAFTOVI® + MEKTOVI® pour les patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600</sup>. Cette autorisation s'appuyait sur les résultats de l'essai COLUMBUS de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert et contrôlé contre traitement actif.

En 2020, la CE a approuvé BRAFTOVI® en association avec le cetuximab, pour le traitement des adultes présentant un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> et ayant reçu un traitement systémique antérieur. Cette autorisation s'appuyait sur les résultats de l'essai BEACON CRC de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert et contrôlé contre traitement actif.

Pfizer détient les droits exclusifs de commercialisation de BRAFTOVI® et de MEKTOVI® aux États-Unis, au Canada et dans tous les pays d'Amérique latine, d'Afrique et du Moyen-Orient. Ono Pharmaceutical Co. Ltd dispose des droits exclusifs de commercialisation de ces deux produits au Japon et en Corée du Sud, Medison possède les droits exclusifs en Israël et les Laboratoires Pierre Fabre détiennent les droits exclusifs dans l'ensemble des autres pays, y compris en Europe et en Asie-Pacifique.

L'ensemble des informations relatives aux produits et à la sécurité pour l'utilisation de BRAFTOVI® et MEKTOVI® est détaillé dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), publié dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) et disponible dans toutes les langues officielles de l'Union européenne. Le texte intégral du RCP peut être consulté à l'adresse suivante : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf) et [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf)

### **A propos des Laboratoires Pierre Fabre**

Les Laboratoires Pierre Fabre comptent parmi les principaux laboratoires pharmaceutiques européens. Depuis plus de 40 ans, ils s'affirment comme un acteur international en oncologie dont ils maîtrisent l'ensemble de la chaîne de valeur, de la R&D à la commercialisation. Leur portefeuille de spécialités oncologiques couvre les cancers colorectaux, du sein, du poumon et de la peau, ainsi que certaines tumeurs malignes hématologiques et des

affections dermatologiques précancéreuses comme la kératose actinique. En 2023, leurs revenus en oncologie se sont élevés à près de 500 millions d'Euros dont plus de 90% réalisés à l'international.

En 2023, les Laboratoires Pierre Fabre ont réalisé un chiffre d'affaires global de 2,83 milliards d'Euros, dont 70% à l'international dans 120 pays. Leur portefeuille est constitué de plusieurs marques internationales et franchises médicales dont Pierre Fabre Oncologie, Pierre Fabre Dermatologie, Pierre Fabre Pharma Care.

Implantés depuis toujours en région Occitanie, ils fabriquent 95% de leurs produits en France et emploient plus de 10 000 collaborateurs dans le monde. Leur budget annuel en R&D s'élève à près de 200 M€, dont environ 50% sont dédiés aux thérapies ciblées en oncologie et 40% aux thérapies et aux soins de la peau.

L'actionnaire ultra-majoritaire (86%) des Laboratoires Pierre Fabre est une Fondation éponyme reconnue d'utilité publique. A travers un plan international d'actionariat salarié, les collaborateurs sont l'autre actionnaire de l'entreprise.

La démarche RSE des Laboratoires Pierre Fabre est évaluée par AFNOR Certification au niveau « Exemple » du label Engagé RSE (norme ISO 26 000 du développement durable).

Pour de plus amples renseignements, visiter [www.pierre-fabre.com](http://www.pierre-fabre.com), [@PierreFabreGroup](https://twitter.com/PierreFabreGroup).

**Contact Media Laboratoires Pierre Fabre :**

Laurence Marchal

+33 7 88 88 54 47

[Laurence.marchal@pierre-fabre.com](mailto:Laurence.marchal@pierre-fabre.com)

HQ--07-24-2400011

## Références

- <sup>1</sup> Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ. [Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer](#). *Journal of Clinical Oncology*.2023;41:21,3700-3711.
- <sup>2</sup> European Medicines Agency. BRAFTOVI® (encorafenib) Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>. Last accessed: November 2023.
- <sup>3</sup> European Medicines Agency. MEKTOVI® (binimetinib) Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>. Last accessed: July 2023.
- <sup>4</sup> Pfizer Inc. U.S. FDA Approves Pfizer's BRAFTOVI® + MEKTOVI® for BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-braftovir-mektovir-braf-v600e>. Last accessed: November 2023.
- <sup>5</sup> World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Lung cancer fact sheet. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Last accessed: November 2023.
- <sup>6</sup> American Cancer Society. What is lung cancer? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Last accessed: November 2023.
- <sup>7</sup> Planchard, D., Sanborn, R.E., Negrao, M.V. *et al.* BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic NSCLC: disease overview and treatment landscape. *npj Precis. Onc.* 8, 90 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00552-7>
- <sup>8</sup> Yan N, Guo S, Zhang H, et al. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol.* 2022;12:863043. doi: 10.3389/fonc.2022.863043.
- <sup>9</sup> Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4), iv192-iv237. Doi:10.1093/annonc/mdy275.
- <sup>10</sup> König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers.* 2021;13(4), 804. doi:10.3390/cancers13040804.
- <sup>11</sup> Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7), 640-649. doi:10.1056/NEJMoa1916623.
- <sup>12</sup> Khunger et al. Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAFV600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis* 2018, Vol. 12: 1- 9.
- <sup>13</sup> Fois S. S et al. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 612.
- <sup>14</sup> Cancer Today. All Cancers Factsheet. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Last accessed: July 2024.
- <sup>15</sup> Delord J-P, et al. *Clin Cancer Res.* 2017;23(18):5339-5348.
- <sup>16</sup> Planchard, David et al. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021 Volume 17, Issue 1, 10 - 115