



LABORATOIRES

Pierre Fabre

Les Laboratoires Pierre Fabre reçoivent l'approbation de la Commission européenne pour 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^{V600E}

- *L'approbation européenne se base sur les résultats de l'étude de phase II PHAROS, qui a montré un bénéfice clinique significatif pour les patients atteints d'un CPNPC avancé porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, avec 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.¹⁻³ Le profil de sécurité est conforme à celui observé dans l'indication approuvée du mélanome métastatique¹*
- *L'approbation fait suite à un avis positif émis le 25 juillet par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).*

Castres, France, 30 août 2024 – Les Laboratoires Pierre Fabre annoncent aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a approuvé 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^{V600E}. L'approbation se base sur les résultats de l'étude mondiale de phase II PHAROS, ouverte, multicentrique et non randomisée, visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité de BRAFTOVI® + MEKTOVI® chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement et des patients déjà traités atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation BRAF^{V600E}.¹

« Nous sommes heureux de pouvoir étendre le traitement par BRAFTOVI® (encorafenib) en association avec MEKTOVI® (binimetinib) aux patients adultes présentant un CPNPC avancé porteur d'une mutation BRAF^{V600E} en Europe », a déclaré Éric Ducournau, directeur général des Laboratoires Pierre Fabre. « Les patients atteints d'un CPNPC avec mutation BRAF^{V600E} ne disposent actuellement que d'options thérapeutiques ciblées limitées. Cette approbation constitue donc une étape importante, car l'administration de BRAFTOVI® + MEKTOVI® permettra aux patients de bénéficier d'une thérapie ciblée supplémentaire efficace. »

La décision de la CE, qui fait suite à un avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) émis le 25 juillet, se fonde sur les résultats de l'étude de phase II PHAROS.¹⁻³ 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. Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement (n=59), l'ORR était de 75 % (IC à 95 % : 62, 85), dont 15 % de réponses complètes (RC) et 59 % de réponses partielles (RP).¹⁻³ Les résultats actualisés avec un suivi supplémentaire de 10 mois ont montré que 64 % des patients ont maintenu leur réponse pendant au moins 12 mois, avec une durée médiane de la réponse (mDOR) par IRR de 40 mois (IC à 95 % : 23,1-non estimable [NE]).^{2,3*}

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

Pour les patients ayant reçu un traitement antérieur (n=39), l'ORR par IRR était de 46 % (IC à 95 % : 30, 63), dont 10 % de RC et 36 % de RP lors de l'analyse primaire.¹ Les résultats actualisés avec un suivi supplémentaire de 10 mois ont montré que 44 % des patients ont maintenu leur réponse pendant au moins 12 mois, avec une mDOR de 16,7 mois (IC à 95 % : 7,4-NE).^{2,3*}

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (TRAE ≥20 %) étaient les nausées (50 %), la diarrhée (43 %), la fatigue (32 %) et les vomissements (29 %). Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 14 % des patients, le plus fréquent étant la colite (3 %). Une hémorragie intracrânienne, correspondant à un TRAE de grade 5, a été rapportée.¹

« L'approbation de la CE souligne notre engagement continu à proposer de nouvelles solutions aux patients atteints de maladies telles que le cancer du poumon, où il existe d'importants besoins non satisfaits », a déclaré Núria Perez-Cullell, directrice Médicale, Patient et Consommateur des Laboratoires Pierre Fabre. **« Grâce à notre partenariat de longue date avec Pfizer, nous avons pu mettre à profit notre savoir-faire et notre expérience afin de proposer cette association thérapeutique innovante aux patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF^{V600E}. Nous sommes déterminés à exploiter tout le potentiel de notre programme de développement clinique afin de continuer à mettre à la disposition des patients européens des molécules et thérapies ciblées prometteuses. »**

Le 12 octobre 2023, Pfizer, partenaire de 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 atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, tel que détecté par un test approuvé par la FDA.⁴ L'administration de BRAFTOVI® en association avec MEKTOVI® est actuellement approuvée en Europe et dans d'autres pays pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF^{V600}.^{5,6} BRAFTOVI®, en association avec le cetuximab, est également approuvé en Europe et dans d'autres pays pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) présentant une mutation BRAF^{V600E} qui ont reçu un traitement systémique antérieur.⁵

**Les résultats de la mDOR issus d'une analyse de sensibilité considérant un nouveau traitement anticancéreux comme un événement, en plus de la progression et du décès, sont de 23,1 mois chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement (14,8-NE) et de 12,0 mois (6,3-NE) chez les patients déjà traités.²*

À propos de l'étude 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^{V600E}, 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 l'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 survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS), ainsi que l'innocuité. L'essai est mené sur 56 sites en Corée du Sud, en Espagne, aux États-Unis, en Italie et aux Pays-Bas.

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

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*^{V600E}

Le cancer du poumon est la principale cause de décès liés au cancer, avec plus de 1,8 million de décès par an dans le monde.⁷ Au niveau mondial, les cancers du poumon représentent 12,4 % de l'ensemble des cancers, avec plus de 2,4 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.^{8,9}

Actuellement, on estime que jusqu'à 69 % des patients atteints de CPNPC avancé présentent des mutations dans de nombreux gènes pouvant être ciblées thérapeutiquement.¹⁰

Les mutations *BRAF*^{V600E} sont présentes dans environ 1 à 2 % des cas de CPNPC.¹¹ Elles stimulent la croissance et la prolifération des cellules tumorales en altérant la voie de signalisation MAP kinase (MAPK).

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) améliorait les taux de réponse des patients par rapport à l'inhibition de la mutation *BRAF* seule.^{1,12}

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*^{V600E}, qui peuvent être détectées à l'aide de tests de biomarqueurs.^{13,14} 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.¹⁵

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*^{V600E}, 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 (CCR) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).^{1,16}

En 2018, la CE a approuvé BRAFTOVI® + MEKTOVI® pour les patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*^{V600}. 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 CCR métastatique porteur d'une mutation *BRAF*^{V600E} 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

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

d'évaluation (EPAR) et disponible dans toutes les langues officielles de l'Union européenne. Le texte intégral des RCPs peut être consulté à l'adresse suivante : 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

À 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 Innovative Oncology, Pierre Fabre Medical Dermatology, Pierre Fabre Pharmaceutical Care, Eau Thermale Avène, Ducray, A-Derma, Klorane, René Furterer et Même Cosmetics.

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 millions d'euros, 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. Cette structure de capital assure l'indépendance de l'entreprise et favorise une vision à long terme. Les dividendes versés à la Fondation Pierre Fabre lui permettent de concevoir et de financer des projets humanitaires d'accès aux soins dans les pays en développement. À 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 l'organisme indépendant AFNOR Certification au niveau « Exemplaire » de son label Engagé RSE (norme ISO 26000 du développement durable).

Pour de plus amples renseignements, visiter www.pierre-fabre.com, [@Pierre Fabre Oncology](https://twitter.com/Pierre_Fabre_Oncology).

Contact médias pour les Laboratoires Pierre Fabre :

Laurence Marchal

+33 7 88 88 54 47

laurence.marchal@pierre-fabre.com



Références

- ¹ 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.
- ² BRAFTOVI® Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, August 2024.
- ³ MEKTOVI® Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, August 2024.
- ⁴ 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: July 2024.
- ⁵ European Medicines Agency. BRAFTOVI® (encorafenib) Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>. Last accessed: July 2024.
- ⁶ European Medicines Agency. MEKTOVI® (binimetinib) Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>. Last accessed: July 2024.
- ⁷ Cancer Today. Lung Factsheet. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>. Last accessed: July 2024.
- ⁸ Cancer Today. World Factsheet. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Last accessed: July 2024
- ⁹ American Cancer Society. What is lung cancer? Available at: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Last accessed: July 2024.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Planchard, D., Sanborn, R.E., Negrao, M.V. *et al.* BRAF^{V600E}-mutant metastatic NSCLC: disease overview and treatment landscape. *npj Precis. Onc.* 8, 90 (2024).
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Delord J-P, et al. Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(18):5339–5348.