



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Braftovi ed Erbitux

Estensione dell'indicazione per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico con mutazione BRAF V600E

Autore: Valerio Liguori

Revisore: Rossana Roncato

Giugno 2026

Il 21 maggio 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'*European Medicines Agency* (EMA) ha espresso parere positivo per una nuova indicazione terapeutica di Braftovi (encorafenib) e Erbitux (cetuximab), ora indicati, in associazione con FOLFOX (fluorouracile, leucovorina e oxaliplatino), per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti affetti da carcinoma coloretale metastatico (*metastatic colorectal cancer*, mCRC) con mutazione *BRAF V600E*.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Braftovi (encorafenib) è un inibitore orale selettivo della proteina chinasi BRAF. La mutazione *BRAF V600E* determina un'attivazione costitutiva della via di segnalazione MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), promuovendo proliferazione cellulare, sopravvivenza tumorale e progressione della malattia. Encorafenib agisce bloccando selettivamente la proteina BRAF mutata, con conseguente inibizione della trasduzione del segnale oncogenico e rallentamento della crescita delle cellule tumorali [1,2]. Nel carcinoma coloretale, tuttavia, l'inibizione isolata di BRAF è associata ad una rapida riattivazione compensatoria della via MAPK mediata dal recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Per questo motivo, encorafenib viene somministrato in associazione con cetuximab, anticorpo monoclonale diretto contro EGFR, al fine di ottenere un'inibizione più efficace e duratura della segnalazione oncogenica [2].

Prima di questa estensione di indicazione, encorafenib in associazione con cetuximab era già approvato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico *BRAF V600E*-mutato precedentemente trattati con almeno una linea di terapia sistemica. Inoltre, encorafenib è autorizzato in associazione con binimetinib per il trattamento del melanoma avanzato con mutazione *BRAF V600* e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione *BRAF V600E* [1]. Cetuximab è, invece, approvato nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico in combinazione con chemioterapia o come agente singolo e nel carcinoma squamocellulare della testa e del collo [3].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma coloretale rappresenta una delle neoplasie più frequenti a livello mondiale. Circa l'8–12% dei pazienti con malattia coloretale metastatica presenta una mutazione *BRAF V600E*, associata a prognosi sfavorevole, maggiore aggressività biologica e ridotta sopravvivenza rispetto alle forme prive della mutazione [4,5].

I sintomi del carcinoma coloretale possono comprendere alterazioni dell'alvo, sanguinamento rettale, dolore addominale, perdita di peso e affaticamento. Nelle fasi metastatiche, la malattia può diffondersi principalmente a fegato, polmoni e peritoneo.

Prima dell'introduzione di questa nuova indicazione, il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico *BRAF V600E*-mutato era basato prevalentemente su regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e/o irinotecan, quali FOLFOX, FOLFIRI o FOLFOXIRI, spesso associati a bevacizumab [5]. Nei pazienti con progressione di malattia dopo precedente terapia sistemica era invece possibile ricorrere alla combinazione encorafenib-cetuximab [1,5].

In questo contesto, la combinazione encorafenib-cetuximab-FOLFOX rappresenta una nuova opzione terapeutica mirata in prima linea per una popolazione di pazienti caratterizzata da elevato bisogno clinico insoddisfatto.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo espresso dal CHMP si basa sui risultati dello studio di fase III BREAKWATER, studio multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto e controllato, che ha valutato efficacia e sicurezza di encorafenib in combinazione con cetuximab e mFOLFOX6 rispetto alla terapia standard, costituita da chemioterapia scelta dallo sperimentatore con o senza bevacizumab, in pazienti con carcinoma coloretale metastatico *BRAF V600E*-mutato non precedentemente trattato per la malattia metastatica.

Nella prima analisi pubblicata dello studio BREAKWATER, la combinazione encorafenib-cetuximab-mFOLFOX6 ha determinato un miglioramento significativo del tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) rispetto alla terapia standard. L'ORR è risultato pari al 60,9% nel braccio trattato con encorafenib-cetuximab-mFOLFOX6 rispetto al 40,0% nel braccio di controllo. Al momento dell'analisi, i dati di sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) non erano ancora maturi, mentre l'analisi ad interim della sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) mostrava un andamento favorevole per la combinazione sperimentale [6].

Analisi successive dello studio BREAKWATER hanno confermato il beneficio clinico della combinazione, evidenziando un miglioramento statisticamente significativo della PFS e dell'OS rispetto alla terapia standard. In particolare, la combinazione encorafenib-cetuximab-mFOLFOX6 ha mostrato una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte e una riduzione del rischio di morte rispetto al braccio di controllo [7].

Il profilo di sicurezza della combinazione è risultato coerente con quello già noto dei singoli medicinali e considerato gestibile. Gli eventi avversi più frequentemente riportati comprendevano diarrea, nausea, vomito, affaticamento, neuropatia periferica, *rash* cutaneo, anemia e neutropenia [1,6].

Bibliografia

1. [Braftovi \(encorafenib\): Riassunto delle caratteristiche del prodotto. European Medicines Agency](#)
2. [Corcoran, R. B., André, T., Atreya, C. E., Schellens, J. H. M., Yoshino, T., Bendell, J. C., Hollebecque, A., McRee, A. J., Siena, S., Middleton, G., et al. \(2018\). Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF V600E-mutant colorectal cancer. *Cancer Discovery*, 8\(4\), 428–443](#)
3. [European Medicines Agency \(EMA\). Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Erbitux \(cetuximab\)](#)
4. [MSD Manuals Professional Edition. \(2025\)](#)
5. [Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A. F., Van Krieken, J. H., Aderka, D., Aranda Aguilar, E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., et al. \(2016\). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27\(8\), 1386–1422](#)
6. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, et al. *Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial*. *Nature Medicine*. 2025;31:901-908. doi:10.1038/s41591-024-03443-3

7. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. *First-line encorafenib plus cetuximab plus mFOLFOX6 in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (BREAKWATER): progression-free survival and updated overall survival analyses*. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(17_suppl)