

Basel, 1. Juni 2009

Ermutigende erste Ergebnisse zu einer neuen gezielt wirkenden Therapie für Patienten mit malignem Melanom, der tödlichsten Form von Hautkrebs

Resultate einer Phase-I-Studie mit PLX4032 (R7204) geben Anlass zur Hoffnung auf das erste beim schwarzen Hautkrebs hochwirksame Medikament und die Entwicklung eines Begleitdiagnostikums

Roche gab heute Ergebnisse aus einer Phase-I-Studie mit PLX4032 (R7204), einer neuen, hochselektiven und vielversprechenden Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom bekannt. Es handelt sich dabei um Patienten, deren Krebszellen die sogenannte *BRAF*-Mutation aufweisen. Die mit PLX4032 behandelten Patienten überlebten durchschnittlich mindestens sechs Monate ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreie Überlebenszeit). Ausserdem kam es zur Tumorverkleinerung, und zwar auch bei Patienten mit Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen^[1]. Bislang betrug die progressionsfreie Überlebenszeit bei Patienten mit metastasiertem Melanom weniger als zwei Monate.

PLX4032 wirkt über einen hochinnovativen Mechanismus, indem es die krebsverursachende *BRAF*-Mutation selektiv hemmt. Zur Identifizierung mutationspositiver Patienten wird parallel dazu ein Begleitdiagnostikum entwickelt. Diese Daten stellen eine bedeutsame Entwicklung in der Behandlung des malignen Melanoms dar, für das bisher nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Nach diesen ersten positiven Ergebnissen untersuchen Roche und deren Partner Plexxikon die Aktivität von PLX4032 in grösseren klinischen Studien im Rahmen eines möglichen Zulassungsprogramms, mit dem in der zweiten Hälfte dieses Jahres begonnen werden soll. Bei einer erfolgreichen Durchführung geht man davon aus, dass zusammen mit dem Medikament PLX4032 ein gewebebasierter diagnostischer Begleittest eingeführt wird. Dies würde einen weiteren wichtigen Schritt in Richtung Personalisierung der Krebstherapie darstellen.

Im Rahmen ihrer Partnerschaft entwickeln Roche und Plexxikon zusammen PLX4032 zur möglichen Anwendung bei verschiedenen Krebsarten mit der *BRAF*-Mutation. Ebenfalls von den beiden Unternehmen gemeinsam entwickelt wird ein diagnostischer Test, mit Hilfe dessen zunächst mutationspositive Patienten für klinische Studien und später dann die Patienten für die Behandlung mit PLX4032 ausgewählt werden.

„Die Behandlung mit PLX4032 konnte bei Patienten, deren Krebszellen eine *BRAF*-Mutation aufweisen, neben einer Tumorverkleinerung und Verzögerung des Fortschreitens der Tumorerkrankung auch eine Verbesserung der Lebensqualität verzeichnet werden,“ so Keith T. Flaherty, M.D., Assistant Professor am Abramson Cancer Center der University of Pennsylvania und Studienleiter der Phase-I-Studie mit PLX4032. „Sieben Jahre, nachdem *BRAF*-Mutationen erstmals identifiziert wurden, liegt nun die Bestätigung vor, dass diese Mutationen krebsverursachend wirken und daher ein therapeutisches Angriffsziel darstellen. Dieser Wirkstoff bedeutet nicht nur ein wichtiger Schritt in der Entwicklung zielgerichteter Substanzen in der Krebstherapie, sondern für die Patienten mit bislang wenigen Behandlungsmöglichkeiten eröffnen sich ganz neue Chancen.“

Die Wirkung von PLX4032 beruht auf der gezielten Zerstörung von Tumorzellen, welche die *BRAF*-Mutation tragen. *BRAF* spielt beim Zellwachstum und der Zellteilung eine wichtige Rolle. *BRAF*-Mutationen werden für 60 % aller Fälle des malignen Melanoms, der tödlichsten Form des Hautkrebses, sowie für rund 8 % aller soliden Tumoren verantwortlich gemacht. Von der hohen Wirksamkeit und Selektivität von PLX4032 verspricht man sich eine Therapie, die sowohl effektiv als auch gut verträglich ist.

Das maligne Melanom ist die gravierendste Form des Hautkrebses. Jedes Jahr wird die Diagnose bei ca. 160'000 Menschen weltweit neu gestellt. Früh erkannt ist das Melanom heilbar. Wenn sich aber erst einmal Metastasen in anderen Organen gebildet haben, lässt sich mit den zurzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten selten eine Heilung erzielen. Nachdem systemische Metastasen in Erscheinung getreten sind, ist die 2-Jahresüberlebensrate mit weniger als zwei Prozent sehr niedrig¹.

Über die Studie

ASCO Abstract #9000: Montag, 1. Juni 2009, 16.30 – 18.00 h, EDT Level 4, Valencia Room, W415A

Zu den ersten vielversprechenden Resultaten bei *BRAF*-mutationspositiven Melanompatienten gehören unter anderem:

- PLX4032 wurde in therapeutischen Dosierungen gut vertragen
- Teilremissionen bei neun mutationspositiven Melanompatienten und ein geringfügiges Ansprechen auf die Therapie bei vier mutationspositiven Melanompatienten
- Rückbildung der metastatischen Läsionen an jeder Lokalisation mit häufiger Absiedlung von Melanom-Tochtergeschwülsten, darunter Leber, Lunge und Skelett

- Bei fortgesetzter Therapie bis zu 14-monatige Kontrolle der Tumorerkrankung, wobei viele Responder immer noch weiterbehandelt werden
- Medianes progressionsfreies Überleben bei der Zwischenauswertung mindestens sechs Monate.

Dagegen wurde bei einer kleinen Gruppe von Patienten ohne *BRAF*-Mutation kein Ansprechen auf die Therapie beobachtet, und das progressionsfreie Überleben war hier entsprechend den historischen Daten kürzer als zwei Monate.

Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag (Rash) und Lichtempfindlichkeit (Photosensitivität) wurden als leicht eingestuft. Nach chronischer Behandlung wurden bei einigen Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, darunter auch die Diagnose Plattenepithelkarzinom der Haut, beobachtet. Dennoch wurde das Sicherheitsprofil als für dieses Patientenkollektiv günstig bewertet, so dass die klinische Prüfung die Genehmigung zur Fortsetzung auf der nächsten Stufe der Untersuchung erhielt.

Die zu PLX4032 vorliegenden Daten stellen nicht nur einen wichtigen Fortschritt im Verständnis und in der Behandlung des malignen Melanoms dar, sondern sind auch als entscheidender Meilenstein in der Anwendung von Biomarkern und diagnostischen Tools anzusehen, zumal sich hier Möglichkeiten einer für den Einzelfall massgeschneiderten Krebstherapie abzeichnen.

Über Plexxikon

Plexxikon ist ein führendes Unternehmen auf dem Gebiet der strukturgeleiteten Entdeckung und Entwicklung neuer kleinmolekularer Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Menschen. Die sich bereits in der klinischen Phase befindenden Entwicklungsprogramme des Unternehmens umfassen die Entwicklungssubstanzen PLX4032 zur Behandlung des malignen Melanoms und des Dickdarm- bzw. Enddarmkrebses, PLX5568 zur Behandlung der polyzystischen Nierenerkrankung sowie PLX204 zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes). Im Rahmen der vorklinischen Entwicklungsprogramme von Plexxikon werden mögliche Entwicklungssubstanzen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der multiplen Sklerose und weiterer Autoimmunerkrankungen sowie potenzielle neue Medikamente für die Behandlung des Bauchspeicheldrüsenkrebses und des metastasierenden Brustkrebses untersucht.

Bei der urheberrechtlich geschützten Scaffold-Based Drug Discovery™-Plattform von Plexxikon handelt es sich um eine gerüstbasierte Arzneistoff-Entwicklungsplattform, bei der verschiedene, dem aktuellsten Stand der pharmazeutischen Technik entsprechende Technologien zusammengeführt werden, darunter

beispielsweise das strukturgeleitete Screening als eines der Schlüsselemente. Dieses bietet gegenüber anderen Vorgehensweisen bei der Entdeckung neuer Arzneimittel einen erheblichen Wettbewerbsvorteil. Bislang wurde von Plexxikon bereits ein ganzes Portfolio von Entwicklungssubstanzen gezielt entdeckt. Diese sich in verschiedenen Stadien der klinischen bzw. vorklinischen Entwicklung befindenden Arzneistoffe werden gezielt zur Behandlung bislang nur unzureichend therapierbarer Erkrankungen in den Bereichen Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, ZNS-Störungen, entzündliche und neuroinflammatorische Krankheiten sowie Krebserkrankungen entwickelt. Weitere Informationen finden sich im Internet unter <http://www.plexxikon.com>.

Über Roche

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ein führendes, forschungsorientiertes Unternehmen ist spezialisiert auf die beiden Geschäfte Pharma und Diagnostics. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie, Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche, ein Pionier im Diabetesmanagement, ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern sind das strategische Ziel der personalisierten Medizin von Roche. 2008 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte fast 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 45,6 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: www.roche.com.

Alle in dieser Mitteilung verwendeten oder erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Zusätzliche Informationen:

- Backgrounder Onkologie: www.roche.com/de/media_backgrounder/media_oncology.htm
- Roche an der ASCO-Konferenz: <http://www.roche.com/media/events/med-asco2009.htm>
- Videoclips in TV-Qualität: www.thenewsmarket.com

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 -61 688 8888 / E-Mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Daniel Piller (Leiter)

- Alexander Klauser
- Martina Rupp
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

^[1] ASCO 2009, Abstract #9000: "Phase 1 study of PLX4032: Proof-of-concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer".

¹ Boyle P, et al. World Cancer report. IARC Press, Lyon, 2008