

Bâle, le 5 juin 2011

Roche annonce que le vémurafénib améliore la survie chez les personnes souffrant de mélanome métastatique à mutations BRAF V600

Le vémurafénib et son test diagnostique compagnon expérimental, le cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, sont une parfaite illustration de la démarche de Roche en termes de médecine personnalisée

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a annoncé aujourd'hui qu'une étude de phase III (BRIM3) a montré que, par rapport à une chimiothérapie, le vémurafénib (RG7204, PLX4032) a significativement amélioré la survie globale (OS) chez des personnes présentant un mélanome métastatique à gène BRAF V600-positif (c'est-à-dire porteur d'une mutation V600), n'ayant pas encore été traité. Dans cette étude, le risque de décès a été réduit de 63 pour cent chez les personnes ayant reçu le vémurafénib, par comparaison avec celles ayant reçu la chimiothérapie (hazard ratio [HR]=0,37, p<0,0001). De plus, le vémurafénib a significativement abaissé, de 74%, le risque de voir la maladie s'aggraver (survie sans progression ou PFS, l'un des deux critères d'évaluation primaires) par rapport à la chimiothérapie (HR = 0,26, p<0,0001). D'une manière générale, le profil d'innocuité s'est avéré cohérent avec ceux constatés lors de précédentes études cliniques.

Hal Barron M.D., Chief Medical Officer et responsable de Global Product Development: "Nous sommes très motivés par les résultats de l'étude BRIM3, car ils montrent que non seulement le vémurafénib a prolongé la vie des patients et réduit le risque de progression de la maladie, mais aussi qu'il a entraîné une diminution significative de la taille de la tumeur, résultat important en ce qui concerne cette forme de cancer. Nous allons continuer à travailler étroitement avec les autorités réglementaires à l'homologation du vémurafénib et de son test compagnon pour que les patients atteints de mélanome métastatique à gène BRAF muté puissent disposer le plus tôt possible de cette option thérapeutique personnalisée."

Le vémurafénib, inhibiteur du BRAF, est une molécule expérimentale personnalisée conçue pour inhiber spécifiquement l'activité de la protéine BRAF muté que l'on retrouve dans environ la moitié des cas de mélanome, forme la plus mortelle et la plus agressive de cancer de la peau. Le recrutement dans l'étude

F. Hoffmann-La Roche Ltd

4070 Basel

Switzerland

Group Communications

Roche Group Media Relations

Tel. +41 61 688 88 88

Fax +41 61 688 27 75

www.roche.com

BRIM3 s'est effectué sur la base du statut mutationnel du gène BRAF déterminé à l'aide du cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, outil diagnostique expérimental de Roche.

“Le développement conjoint du test cobas BRAF expérimental et du vémurafénib montre combien notre approche des soins personnalisés devient un peu plus chaque jour une réalité pour les patients, a déclaré Paul Brown, responsable de Roche Molecular Systems. Dans l'étude BRIM3, notre test expérimental a permis l'identification rapide et précise des patients avec mélanome métastatique éligibles.”

Les résultats seront présentés le 5 juin 2011 à 10h00 lors d'un point de presse intitulé “Trials That Set New Standards of Care”, dans le cadre du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), par Paul Chapman, M.D., Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, principal investigateur de l'étude pivot BRIM3 (session plénière ASCO, abstract #LBA4, 5 juin 2011, 15h15 – 15h30 CDT, hall B1). Les données seront également publiées aujourd'hui dans l'édition en ligne du *New England Journal of Medicine*.

Données complémentaires de l'analyse de l'étude BRIM3

- Le taux de réponse (patients ayant présenté un rétrécissement de la tumeur) dans le groupe ayant reçu le vémurafénib (48,4 pour cent) a été près de neuf fois supérieur à celui enregistré dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie (5,5 pour cent, $p < 0,0001$).
- Au bout de six mois, 84 pour cent des patients qui avaient reçu le vémurafénib étaient en vie, contre 64 pour cent de ceux qui avaient reçu la chimiothérapie.
- L'amélioration de l'OS, de la PFS ainsi que le rétrécissement de la tumeur constatés sous vémurafénib ont été observés indépendamment de l'âge, du sexe ou de facteurs de risque de la maladie.
- En janvier 2011, un comité indépendant de contrôle des données a vérifié les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude BRIM3, prévue au protocole, et en a recommandé la publication en raison de l'incontestable efficacité qui s'en dégageait. Le comité a également recommandé que les patients du groupe sous chimiothérapie soient autorisés à permuter ou à recevoir le vémurafénib à la place de la chimiothérapie.
- La durée de vie médiane (OS médiane) des patients ne peut pas encore être estimée de manière fiable en raison du faible nombre d'individus inclus dans le suivi à long terme. L'OS médiane estimée au moment où l'étude BRIM3 a rempli ce co-critère d'évaluation, en janvier 2011, était de 9,2 mois chez les patients sous vémurafénib et de 7,8 mois chez ceux sous chimiothérapie; deux mois de suivi supplémentaires ont fait apparaître une OS médiane estimée de 10,5 mois sous vémurafénib, celle-ci restant à 7,8 mois sous chimiothérapie.

- Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants ont consisté en kérato-acanthome, rash, douleurs articulaires, photosensibilité et fatigue. Un épithélioma spinocellulaire (cSCC, forme courante de cancer de la peau) a été signalé chez 12 pour cent des patients. En cas de cSCC, il a été procédé à l'ablation des lésions et les patients ont poursuivi le traitement.

Le vémurafénib bénéficie d'une procédure d'examen prioritaire par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Roche a annoncé récemment le dépôt de demandes d'homologation du vémurafénib aux Etats-Unis (USA) et dans l'Union européenne (UE). Dans l'attente de ces approbations, un programme mondial d'accès élargi au vémurafénib (EAP) est disponible pour les patients qui présentent un mélanome métastatique BRAF V600-positif déjà traité ou non.

A propos de l'étude BRIM3

L'étude BRIM3 (NO25026) est une étude mondiale de phase III, multicentrique, randomisée, menée en mode ouvert avec groupe témoin, qui a comparé le vémurafénib à la dacarbazine (actuelle chimiothérapie standard) chez 675 patients avec mélanome BRAF V600-positif localement avancé et non résecqué ou métastatique, n'ayant pas encore été traité. Les co-critères d'évaluation primaires étaient l'OS et la PFS. Les critères d'évaluation secondaires englobaient le taux de réponse, la durée de la réponse et le profil d'innocuité.

Autres données sur le vémurafénib au congrès ASCO

Les résultats actualisés d'une étude de phase 2 à un bras (BRIM2) sur le vémurafénib administré lors de mélanome métastatique BRAF V600-positif déjà traité seront également présentés lors d'une session orale par Antoni Ribas, M.D., UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center (abstract 8509). Seront aussi présentés les résultats d'une analyse de patients recrutés dans une étude à un bras explorant l'administration du vémurafénib lors de tumeurs ayant disséminé dans le cerveau (métastases cérébrales) chez des personnes avec mélanome métastatique BRAF V600-positif (abstract 8548).

A propos de l'étude BRIM2

L'étude BRIM2 (NP22657) est une étude mondiale multicentrique ouverte de phase II à un bras, qui a recruté 132 patients souffrant de mélanome métastatique BRAF V600-positif déjà traité. Contrairement à l'étude BRIM3, BRIM2 a enrôlé des personnes qui avaient déjà reçu un traitement contre leur mélanome métastatique. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le meilleur taux de réponse globale, et les données actualisées ont montré que 53 pour cent des patients présentaient un rétrécissement de la tumeur (durée médiane de la réponse: 6,7 mois). Chez les personnes ayant participé à l'étude BRIM2, la survie sans

progression de la maladie a également été de 6,7 mois (PFS médiane). L'OS médiane n'était pas encore atteinte après un suivi médian de dix mois.

D'une manière générale, le profil d'innocuité du vémurafénib dans BRIM2 a été similaire à ceux rapportés lors de précédentes études cliniques sur le vémurafénib. Des cSCC de grade 3 ont été signalés chez 26 pour cent des patients. En cas de cSCC, il a été procédé à l'ablation des lésions et les patients ont poursuivi le traitement. Les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit leur sévérité, ont consisté en douleurs articulaires, rash, photosensibilité et fatigue.

A propos de l'étude d'innocuité sur le vémurafénib lors de métastases cérébrales

L'étude d'innocuité sur le vémurafénib lors de métastases cérébrales est un essai à un bras portant sur 20 patients souffrant de mélanome avec métastases cérébrales BRAF V600-positif. Les données préliminaires relatives aux patients recrutés jusqu'à présent donnent à penser que le vémurafénib pourrait exercer une certaine activité sur les métastases cérébrales. Le profil d'innocuité du vémurafénib a généralement été similaire à ceux observés lors d'autres études cliniques.

Roche prévoit d'initier une étude multicentrique mondiale de phase II visant à explorer l'efficacité et l'innocuité du vémurafénib chez des personnes avec mélanome métastatique BRAF V600-positif s'étant propagé au cerveau.

A propos du mélanome métastatique et du BRAF

Pris à temps, le mélanome peut généralement être guéri. Toutefois, lorsqu'il se propage à d'autres parties de l'organisme, il est la forme de cancer de la peau la plus mortelle et la plus agressive. L'espérance de vie d'un patient présentant un mélanome métastatique n'est habituellement que de quelques mois en moyenne. Il faut s'attendre à ce que moins d'une personne sur quatre soit encore en vie un an après le diagnostic, et la maladie fait chaque année quelque 40 000 victimes dans le monde.

La protéine BRAF est une composante clé de la voie RAS-RAF, qui intervient dans la croissance et la survie normales des cellules. Des mutations maintenant la protéine BRAF dans un état actif peuvent provoquer une hyperactivité de la voie de signalisation, entraînant une croissance et une survie cellulaires anarchiques. De telles mutations se produiraient dans environ la moitié des cas de mélanome et dans huit pour cent des tumeurs solides.

A propos du vémurafénib

Le vémurafénib est une petite molécule expérimentale, prise par voie orale, conçue pour inhiber sélectivement une forme mutée de la protéine BRAF, promotrice de cancer. Le vémurafénib est co-développé par Roche et Plexxikon, membre du groupe Daiichi Sankyo, aux termes d'un accord de licence et de collaboration signé en 2006 par les deux sociétés.

Roche poursuit un vaste programme de développement avec le vémurafénib, englobant des traitements combinés avec d'autres médicaments (molécules expérimentales et homologuées de Roche et d'autres sociétés), et mène également des études dans d'autres types de tumeurs. Dans l'attente des approbations demandées, le vémurafénib peut être administré, via un programme d'accès précoce à l'échelle mondiale, aux patients éligibles qui présentent un mélanome métastatique BRAF V600-positif. Pour plus de détails sur ce programme ou sur les études relatives au vémurafénib, consulter le site <http://www.clinicaltrials.gov> (aux Etats-Unis) ou le site du Roche Clinical Trials Registry à www.roch-trials.com (dans l'UE).

A propos du cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test

Le cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test est un outil diagnostique compagnon expérimental basé sur la réaction en chaîne par polymérase, développé par Roche dans le but d'identifier les tumeurs porteuses des mutations BRAF V600. Roche a également déposé aux Etats-Unis une demande d'autorisation de précommercialisation (Premarket Approval Application = PMA) pour son cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test. Ce dernier sera également enregistré en Europe.

A propos de Roche

Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, figure parmi les leaders de l'industrie pharmaceutique et diagnostique axée sur la recherche. Numéro un mondial de la biotechnologie, Roche produit des médicaments cliniquement différenciés pour le traitement du cancer, des maladies virales et inflammatoires ainsi que des maladies du métabolisme et du système nerveux central. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise pionnière dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des outils diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. En 2010, Roche, qui comptait plus de 80 000 employés dans le monde, a consacré à la R&D plus de 9 milliards de francs. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 47,5 milliards de francs. Genentech, Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui détient en outre une participation majoritaire au capital de Chugai

Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, consulter le site internet du groupe à l'adresse www.roche.com.

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi.

Relations avec les médias au niveau du groupe Roche

Téléphone: +41 -61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Alexander Klauser (responsable du bureau des médias)
- Silvia Dobry
- Claudia Schmitt
- Daniel Grotzky