

Basilea, 17 de agosto de 2011

La FDA aprueba Zelboraf (vemurafenib) y un test diagnóstico de acompañamiento para los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF, un tipo de cáncer de piel mortal

Primer y único medicamento personalizado que ayuda a vivir más tiempo a las personas que presentan melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E, aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha comunicado hoy la aprobación por la FDA (organismo regulador de los medicamentos en los Estados Unidos) de Zelboraf (vemurafenib) para el tratamiento del melanoma inoperable o metastásico con la mutación BRAF V600E determinada mediante una prueba diagnóstica aprobada por la FDA. La FDA también ha aprobado hoy el cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, una prueba diagnóstica desarrollada por Roche para identificar a los pacientes idóneos para el tratamiento. Zelboraf es el primer y único medicamento personalizado aprobado por la FDA que ha demostrado mejorar la supervivencia de las personas que presentan melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E, lo que demuestra los beneficios de la medicina personalizada practicada por Roche. Zelboraf está diseñado para inhibir algunas formas mutadas de la proteína BRAF, halladas en aproximadamente la mitad de los casos de melanoma, el tipo de cáncer de piel más agresivo y mortal.

«La autorización de Zelboraf por la FDA constituye un paso importante hacia la personalización del tratamiento del melanoma metastásico, una terrible enfermedad con pocas opciones terapéuticas aprobadas hasta este año –ha comentado Hal Barron, director médico y director de Desarrollo Internacional de Roche–. Continuaremos investigando este medicamento con el objetivo de seguir mejorando los resultados para las personas con melanoma y otros cánceres en los que estén implicadas mutaciones del gen BRAF».

Zelboraf debe utilizarse únicamente en personas cuyo melanoma metastásico porte una mutación BRAF V600E, determinable mediante el cobas 4800 BRAF Mutation Test aprobado por la FDA.

«El test de la mutación BRAF para cobas tiene una sensibilidad, exactitud y velocidad de detección mayores que las de otros sistemas analíticos no aprobados, pero aplicados habitualmente –señala Paul Brown, director de Roche Molecular Systems–. Con un medicamento personalizado ahora disponible, en todas las personas con el diagnóstico de melanoma inoperable o metastásico debería realizarse este test para una determinación más precisa de las mejores opciones terapéuticas».

Dentro de las dos semanas siguientes a su aprobación en los EE.UU., Zelboraf estará ya disponible en este país. Roche ha solicitado asimismo la aprobación de Zelboraf en la UE, Suiza, Australia, Nueva Zelanda, Brasil, India, México y Canadá. Mientras esté pendiente la aprobación de Zelboraf en otros países, los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF V600E, tratados o no tratados previamente, podrán acceder al vemurafenib a través de un programa mundial de acceso ampliado.

Eficacia de Zelboraf contra el melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF V600E

La aprobación por la FDA de Zelboraf se ha basado en los resultados de dos estudios clínicos (BRIM3 y BRIM2) en personas que presentaban melanoma inoperable o metastásico con la mutación BRAF V600E, determinada mediante el test de la mutación BRAF para cobas.

En el estudio BRIM3, un ensayo clínico de fase III internacional y multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, se comparaba Zelboraf con la dacarbazina –quimioterápico de referencia– en 675 pacientes con melanoma irreseccable (inoperable) o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600E y no tratado previamente. Las variables principales de valoración en el estudio BRIM3 eran la supervivencia global (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP). Para BRIM2, un estudio de fase II abierto, internacional y multicéntrico, con un único grupo, se reclutaron 132 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600E y previamente tratado. La variable principal de valoración del estudio BRIM2 era la tasa global de respuesta confirmada según la evaluación de un comité independiente.

BRIM3: melanoma irreseccable o metastásico con la mutación BRAFV600E, no tratado previamente

- En el estudio BRIM3, el riesgo de fallecimiento disminuyó en un 56% en las personas tratadas con Zelboraf en comparación con las que recibieron quimioterapia (*hazard ratio* [HR] = 0,44, $p < 0,0001$). En el momento del análisis, la mediana de la supervivencia global no se había alcanzado en los pacientes tratados con Zelboraf y era de 7,9 meses en los del grupo de quimioterapia.
- En las personas tratadas con Zelboraf también disminuyó el riesgo de empeoramiento de la enfermedad o de muerte (SSP) en un 74% en comparación con las del grupo de quimioterapia (HR =

0,26, $p < 0,0001$). La mediana de la SSP era de 5,3 meses en el grupo de Zelboraf frente a 1,6 meses en el de la quimioterapia.

- La tasa de respuesta confirmada evaluada por los investigadores (pacientes con una reducción del tamaño del tumor) en el grupo de Zelboraf era del 48,4% (respuesta completa: 1%, respuesta parcial: 47,4%) frente al 5,5% (respuestas parciales) en el de la quimioterapia ($p < 0,0001$).

BRIM2: melanoma irreseccable o metastásico con la mutación BRAFV600E, previamente tratado

- In el estudio BRIM2, Zelboraf redujo el tamaño del tumor en el 52% de los participantes.

Perfil de seguridad de Zelboraf

El perfil de seguridad de Zelboraf en BRIM3 concordaba, en general, con el de estudios clínicos anteriores. Los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3 o superior observados en más personas tratadas con Zelboraf que en el grupo de quimioterapia consistieron en un tipo frecuente de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas (CCE, también llamado carcinoma epidermoide) incluidos los queratoacantomas (18% frente a <1%), erupción, alteración de la función hepática, dolor articular y fotosensibilidad. En los casos de CCE, las lesiones se extirparon por regla general y los pacientes prosiguieron el tratamiento.

El perfil de seguridad de Zelboraf en BRIM2 concordaba, en general, con el observado en el estudio de fase I. Los acontecimientos adversos más frecuentes (de grado 3 o superior) consistieron en CCE (26%), alteración de la función hepática, dolor articular/artritis y erupción. En los casos de CCE, las lesiones se extirparon por regla general y los pacientes prosiguieron el tratamiento.

Acerca del melanoma avanzado y BRAF

Cuando el melanoma se detecta en un estadio temprano, suele ser curable. Ahora bien, cuando se disemina a otras partes del organismo, es la forma más agresiva y mortal de cáncer cutáneo. Una persona con melanoma metastásico suele tener una esperanza de vida corta, de algunos meses. Según la Sociedad Americana del Cáncer, este año habrá en los Estados Unidos más de 70.000 nuevos casos de melanoma y casi 8.000 muertes por melanoma.

La proteína BRAF es un componente clave de la vía RAS-RAF implicada en el crecimiento normal y la supervivencia de las células. Mutaciones que mantengan la proteína BRAF en estado activo pueden dar lugar a una hiperactivación de la vía de señalización celular y, de este modo, a un crecimiento celular incontrolado. Se cree que estas mutaciones de la proteína BRAF se producen en aproximadamente la mitad de todos los

casos de melanoma y en el ocho por ciento de los tumores sólidos.

Acerca del test diagnóstico de la mutación BRAF V600

El cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test es una prueba diagnóstica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), desarrollada por Roche. El test aprobado por la FDA se ha validado clínicamente en los estudios BRIM2 y BRIM3 para la identificación de tumores portadores de la mutación BRAF V600E. Esta prueba tiene diversas ventajas en comparación con la secuenciación de Sanger, un método de uso habitual; por ejemplo, es más sensible y fiable para detectar mutaciones y los resultados son más rápidos, lo que permite a los médicos saber antes si una persona con melanoma metastásico es idónea para el tratamiento con Zelboraf.

Acerca de Zelboraf (vemurafenib)

Zelboraf, una molécula pequeña de administración oral, es un inhibidor de cinasas indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600E, determinada por un test diagnóstico aprobado por la FDA. No se recomienda el uso de Zelboraf en pacientes con melanoma sin la mutación BRAF V600E.

Roche y Plexxikon, miembro del Grupo Daiichi Sankyo, están codesarrollando Zelboraf según los términos de un contrato de licencia y colaboración del año 2006.

Roche y Genentech tienen en marcha un amplio programa de desarrollo de Zelboraf que incluye el estudio de la combinación con otros fármacos (en investigación y ya aprobados, de Roche/Genentech y de otras compañías), así como estudios en otros tipos de tumor. Mientras esté pendiente la aprobación de Zelboraf fuera de los Estados Unidos, los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600E que sean aptos para el tratamiento podrán acceder al producto a través de un programa mundial de acceso temprano. Más información sobre este programa u otros estudios con Zelboraf en el Roche Clinical Trials Registry www.roche-trials.com (en la UE) o www.clinicaltrials.gov (en los EE.UU.).

Acerca de Roche

Roche, cuya sede central se halla en Basilea (Suiza), es una compañía líder del sector de la salud, centrada en la investigación y con la potencia combinada de la integración farmacéutica-diagnóstica. Roche es la mayor empresa biotecnológica del mundo y tiene medicamentos auténticamente diferenciados en las áreas de oncología, virología, inflamación, metabolismo y sistema nervioso central. Roche también es el líder mundial

en diagnóstico in vitro, incluido el diagnóstico histológico del cáncer, y pionero en el control de la diabetes. La estrategia de Roche en medicina personalizada tiene como fin proporcionar medicamentos y herramientas diagnósticas que hagan posible mejoras tangibles de la salud, la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. En el año 2010, Roche tenía más de 80.000 empleados en todo el mundo e invirtió más de 9.000 millones de francos suizos en investigación y desarrollo. Las ventas alcanzaron la cifra de 47.500 millones de francos suizos. Genentech (Estados Unidos) es un miembro de plena propiedad del Grupo Roche. Roche posee una participación mayoritaria en Chugai Pharmaceutical (Japón). Más información en www.roche.com

Todas las marcas comerciales mencionadas en este comunicado de prensa están protegidas por la ley.

Relaciones con la Prensa del Grupo Roche

Teléfono: +41 -61 688 8888 / Correo electrónico: basel.mediaoffice@roche.com

- Alexander Klauser (director)
- Silvia Dobry
- Daniel Grotzky
- Claudia Schmitt