

Bâle, le 30 mai 2015

## **Selon des données mises à jour, l'association expérimentale de Roche cobimetinib plus Zelboraf (vemurafenib) permet à des personnes atteintes de mélanome avancé de vivre pendant un an sans aggravation de leur maladie**

- L'étude de phase III coBRIM a fait état d'une survie sans progression d'une durée médiane de 12,3 mois avec l'association cobimetinib plus Zelboraf.
- D'autres données issues de l'étude de phase Ib BRIM7 ont montré que 61% des personnes n'ayant pas été précédemment traitées par un inhibiteur de la protéine BRAF étaient encore en vie après deux ans.
- La FDA aux Etats-Unis devrait prendre une décision concernant la demande d'homologation de Roche portant sur le cobimetinib en association avec Zelboraf d'ici août 2015, et l'Agence européenne des médicaments (EMA) évalue actuellement une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a publié aujourd'hui des données de suivi issues de deux études menées sur le cobimetinib, inhibiteur expérimental de la protéine MEK, en association avec Zelboraf (vemurafenib). Les données mises à jour de l'étude pivot de phase III coBRIM ont montré que cette association avait permis à des patients atteints de mélanome avancé présentant la mutation V600 du gène BRAF et non encore traités de vivre pendant une période médiane d'un an (12,3 mois) sans aggravation de leur maladie ni décès (survie sans progression, PFS), contre 7,2 mois avec Zelboraf utilisé seul (hazard ratio [HR]=0,58; IC à 95%: 0,46-0,72).<sup>1</sup>

«L'association du cobimetinib et de Zelboraf a prolongé à un an la survie sans aggravation de la maladie, a déclaré Sandra Horning, M.D., Chief Medical Officer et Head of Global Product Development. Ces résultats sont enthousiasmants, car ils soulignent l'importance d'associer des médicaments qui ciblent les signaux responsables de la croissance de la moitié des mélanomes environ.»

Les résultats mis à jour de l'étude coBRIM ont également démontré des taux de réponse supérieurs obtenus

avec l'association cobimetinib plus Zelboraf par rapport à Zelboraf seul. Le taux de réponse objective (ORR) était de 70% dans le groupe recevant l'association (réponse complète [CR]: 16%; réponse partielle [PR]: 54%) contre 50% (CR: 11%; PR: 40%) dans le groupe sous Zelboraf.<sup>1</sup> Après un suivi prolongé, le taux de réponse complète est passé de 10% à 16% avec l'association, étant donné que certains patients ayant présenté une réponse partielle ont obtenu une réponse complète après plus d'un an de traitement. Le profil d'innocuité de l'association cobimetinib plus Zelboraf a concordé avec les données d'innocuité communiquées précédemment. Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe ayant reçu l'association ont été les suivants: diarrhées, éruptions cutanées, nausées, fièvre, photosensibilité, valeurs hépatiques anormales, élévation du taux de créatine-phosphokinase (CPK, enzyme libérée par les muscles) et vomissements.

Selon les données de suivi de l'étude de phase Ib BRIM7, l'association cobimetinib plus Zelboraf a permis à des patients qui n'avaient pas été précédemment traités par un inhibiteur de la protéine BRAF de vivre pendant une durée médiane supérieure à deux ans (28,5 mois). Le suivi prolongé a en outre indiqué une survie à deux ans de 61% des personnes n'ayant pas été précédemment traitées par un inhibiteur de la protéine BRAF.<sup>2</sup> Le profil d'innocuité a correspondu à celui des analyses précédentes. L'incidence des cas de rétinopathie séreuse, de cardiomyopathie et de carcinome épidermoïde cutané était comparable à ce qui avait été signalé antérieurement.

Les données des études coBRIM et BRIM7 seront présentées lors du 51<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui a lieu du 29 mai au 2 juin à Chicago. Les données de l'étude CoBRIM feront l'objet d'une présentation orale effectuée aujourd'hui par le Dr James Larkin, FRCP, du Royal Marsden Hospital de Londres (Royaume-Uni) (abstract n° 9006, 30 mai, 15h15-15h27 CDT). Les données de l'étude BRIM7 feront l'objet d'une présentation de poster par le Dr Anna Pavlick, D.O., New York University Medical Center (abstract n° 9020, 1<sup>er</sup> juin, 13h15-16h45 CDT).

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a accordé une procédure d'examen prioritaire à la demande d'homologation du cobimetinib lors de mélanome avancé exprimant une mutation V600 du gène BRAF, et devrait prendre une décision d'ici août 2015. L'Agence européenne des médicaments devrait également statuer sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du cobimetinib d'ici fin 2015.

### **A propos de l'étude coBRIM**

CoBRIM est une étude internationale de phase III, randomisée, menée en double insu et contrôlée contre placebo, destinée à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association cobimetinib (60 mg une fois par jour)

plus Zelboraf (960 mg deux fois par jour), par comparaison avec Zelboraf administré seul à raison de 960 mg deux fois par jour. Dans cette étude, 495 patients atteints d'un mélanome localement avancé ou métastatique non opérable, présentant la mutation V600 du gène BRAF (détectée à l'aide du cobas<sup>®</sup> 4800 BRAF Mutation Test), non précédemment traités pour leur maladie avancée, ont été randomisés pour recevoir une dose de Zelboraf chaque jour d'un cycle de 28 jours, plus soit du cobimetinib, soit un placebo du 1<sup>er</sup> jour au 21<sup>e</sup> jour de chaque cycle. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement du patient. Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires englobaient la PFS évaluée par un comité d'examen indépendant, le taux de réponse objective, la survie globale, la durée de la réponse, ainsi que d'autres critères de mesure de l'innocuité, de la pharmacocinétique et de la qualité de vie.<sup>3</sup>

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe ayant reçu l'association cobimetinib plus Zelboraf ( $\geq 20\%$ ) ont été les suivants: diarrhées, éruptions cutanées, nausées, fièvre, photosensibilité, valeurs hépatiques anormales, élévation du taux de créatine-phosphokinase (CPK, enzyme libérée par les muscles) et vomissements. Des cas de rétinopathie séreuse (accumulation de fluides sous la rétine) ont été observés plus souvent dans le groupe recevant l'association (26% contre 3%), ces événements étant, pour la plupart, asymptomatiques, temporaires et de grade 1 ou 2. Certains effets indésirables, y compris des carcinomes épidermoïdes cutanés et des kératoacanthomes, ont été rapportés à une fréquence inférieure dans le groupe recevant l'association.

### **A propos de l'étude BRIM7**

L'étude BRIM7 est une étude de phase Ib menée auprès de 129 patients afin d'évaluer l'innocuité et la tolérance du cobimetinib en association avec Zelboraf chez des personnes atteintes de mélanome métastatique ou non opérable présentant la mutation V600 du gène BRAF et qui soit n'ont pas été précédemment traitées par un inhibiteur de la protéine BRAF, soit ont présenté une progression de la maladie à la suite d'un tel traitement. Le critère d'évaluation primaire de l'étude BRIM7 portait sur l'innocuité, la tolérance et l'identification d'une dose optimale. Les critères d'évaluation secondaires mettaient l'accent sur l'efficacité. Pendant la phase d'augmentation de la dose, les patients ont reçu le cobimetinib à raison de 60, 80 ou 100 mg une fois par jour administré selon un schéma de 14 jours de prise suivis de 14 jours de pause, de 21 jours de prise suivis de 7 jours de pause ou en continu pendant les 28 jours, ainsi que Zelboraf à raison de 720 mg ou 960 mg deux fois par jour sans interruption. Après la phase d'augmentation de la dose, deux posologies ont été choisies afin d'être examinées de manière plus approfondie: le cobimetinib à raison de 60 mg administrés une fois par jour pendant 21 jours suivis d'une

pause de 7 jours et Zelboraf (720 mg ou 960 mg deux fois par jour).<sup>4</sup>

Les effets indésirables les plus fréquents étaient d'intensité légère à modérée et la fréquence globale des effets indésirables dans le cadre d'un suivi médian prolongé allant jusqu'à 21 mois est restée stable, sans nouveaux événements relatifs à l'innocuité.

### **A propos de l'association cobimetinib plus Zelboraf**

Le cobimetinib est conçu pour bloquer de manière sélective l'activité de la MEK,<sup>5</sup> l'une des protéines cellulaires qui constituent une voie de signalisation contribuant à la régulation de la division et de la survie des cellules.<sup>6</sup> Le cobimetinib se lie à la protéine MEK et Zelboraf à la protéine BRAF mutée, également impliquée dans la voie de signalisation, afin d'interrompre le processus anormal pouvant entraîner la croissance tumorale.<sup>7,8</sup>

### **A propos du cobimetinib**

Le cobimetinib (GDC-0973, XL518) a été découvert par Exelixis Inc. et est développé en collaboration avec cette société. Il fait également l'objet de recherches en association avec plusieurs médicaments expérimentaux, notamment un agent immunothérapeutique, dans le traitement de plusieurs types de tumeur comme le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer colo-rectal.

### **A propos de Zelboraf**

Zelboraf a été le premier traitement sur ordonnance destiné aux patients atteints de mélanome non opérable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène BRAF détectée à l'aide d'un test validé, tel que le cobas 4800 BRAF Mutation Test de Roche. Zelboraf n'est pas indiqué dans le traitement des mélanomes exprimant un gène BRAF de type sauvage.<sup>9</sup> Il est désormais homologué dans plus de 90 pays et a été utilisé chez plus de 11 000 patients dans le monde. Zelboraf a été co-développé aux termes d'une licence de 2006 et en vertu d'un accord de coopération entre Roche et Plexxikon, aujourd'hui membre du groupe Daiichi Sankyo.

### **A propos du mélanome**

Le mélanome est moins courant mais plus agressif et entraîne davantage de décès que d'autres formes de cancer de la peau.<sup>10,11</sup> La mutation du gène BRAF est présente dans environ la moitié des cas de mélanome.<sup>12</sup> Lorsqu'il est diagnostiqué de manière précoce, le mélanome peut généralement être guéri,<sup>13,14</sup> mais la majorité des patients atteints de mélanome avancé présentent un mauvais pronostic.<sup>11</sup> A l'heure actuelle, plus de 232 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués chaque année dans le monde,<sup>15</sup> et plus de 55 000

décès par an à l'échelle mondiale sont à attribuer à cette forme de cancer de la peau.<sup>15</sup> Au cours des dernières années, des avancées majeures ont été réalisées dans le traitement du mélanome métastatique, et les patients concernés disposent de davantage d'options thérapeutiques. Néanmoins, le mélanome demeure un problème de santé majeur, avec d'importants besoins non satisfaits, dont l'incidence n'a cessé d'augmenter au cours des 30 dernières années.<sup>16</sup>

### **A propos de Roche dans le cancer de la peau**

Roche recherche de nouveaux traitements contre les cancers de la peau depuis près de 20 ans. Au cours des cinq dernières années, le groupe a développé deux nouveaux médicaments pour les personnes atteintes d'un cancer cutané potentiellement défigurant ou mortel. Premiers représentants de leur classe, les deux médicaments homologués de Roche Erivedge et Zelboraf ont amélioré de façon significative les options thérapeutiques disponibles pour les stades avancés des cancers cutanés les plus fréquents et les plus graves. Zelboraf est le premier médicament ciblé administré par voie orale à avoir été homologué avec un test diagnostique compagnon. Erivedge est le premier inhibiteur de la voie de signalisation hedgehog et le premier médicament jamais approuvé contre les formes avancées du cancer de la peau le plus fréquent, à savoir le carcinome basocellulaire. Roche poursuit ses recherches sur Zelboraf, Erivedge et le cobimetinib en monothérapie et en association avec d'autres médicaments expérimentaux, tels que les immunothérapies anticancéreuses, dans plusieurs types de cancers et maladies.

### **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 l'oncologie, l'immunologie, les maladies infectieuses, l'ophtalmologie et les neurosciences. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise d'avant-garde dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des produits diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. Depuis sa fondation, en 1896, Roche n'a cessé d'apporter une contribution majeure dans le domaine de la santé, au niveau mondial. Vingt-huit médicaments développés par Roche font partie de la Liste modèle de Médicaments Essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, notamment des antibiotiques, des traitements antipaludéens et des agents chimiothérapeutiques permettant de sauver des vies.

En 2014, le groupe Roche, qui comptait plus de 88 500 employés dans le monde, a consacré 8,9 milliards de francs suisses à la recherche et au développement. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 47,5 milliards de francs suisses. Genentech, aux Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui est par ailleurs l'actionnaire majoritaire de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, consulter le site internet du groupe à l'adresse [www.roche.com](http://www.roche.com).

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

### **Relations avec les médias, groupe Roche**

Téléphone: +41 - 61 688 8888 / e-mail: [roche.mediarelations@roche.com](mailto:roche.mediarelations@roche.com)

- Nicolas Dunant (responsable du bureau des médias)
- Ulrike Engels-Lange
- Štěpán Kráčala
- Nicole Rüppel
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

### **Informations complémentaires**

- Roche en oncologie: [www.roche.com/media/media\\_backgrounduer/media\\_oncology.htm](http://www.roche.com/media/media_backgrounduer/media_oncology.htm)

### **Références**

1. Larkin J et al., Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May – 2 June 2015; abstract #9006
2. Pavlick et al., Extended follow-up results of phase 1B study (BRIM7) of vemurafenib with cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May – 2 June 2015; abstract #9020.
3. Larkin J, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
4. Ribas A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014; 15:954-65.
5. Johnston S. XL518, a potent, selective, orally bioavailable MEK1 inhibitor, downregulates the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in vivo, resulting in tumor growth inhibition and regression in preclinical models. Poster presented at: AACR-NCI-EORTC Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 22, 2007; San Francisco, CA. Abstract C209.
6. Khavari TA, et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. *Cell Cycle*. 2007;6:2928-31.
7. Safaei Ardekani G, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47054.
8. Haferkamp S, et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1601-9.
9. Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: <http://www.ema.europa.eu> Last accessed April 2015.
10. Algazi AP, et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2010;2:197-211.

11. Finn L, et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med.* 2012;10:23.
12. Ascierto PA, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85.
13. Leong SP. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83:453-6.
14. Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:570-4.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx); Last accessed April 2015.
16. Bataille V. Risk factors for melanoma development. *Expert Rev Dermatol.* 2009;4:533-9.