

Basel, den 17. August 2011

FDA erteilt Zulassung für Zelboraf (Vemurafenib) und Begleittest für BRAF-Mutation-positives metastasierendes Melanom, einer tödlichen Form von Hautkrebs

Erstes und einziges personalisiertes Medikament verlängert nachweislich das Leben von Melanom-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation, die bei der Hälfte aller Melanome vorliegt

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute bekannt, dass die amerikanische Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) das Medikament Zelboraf (Vemurafenib) für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, inoperablem oder metastasierendem Melanom zugelassen hat. Die Mutation muss durch einen von der FDA zugelassenen Test nachgewiesen werden. Der Begleittest cobas 4800 BRAF V600 wurde heute ebenfalls von der FDA zugelassen. Hierbei handelt es sich um einen von Roche entwickelten diagnostischen Test, um Patienten zu identifizieren, die für die Behandlung mit Zelboraf in Frage kommen. Zelboraf ist das erste und einzige von der FDA zugelassene personalisierte Medikament, das nachweislich das Überleben bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem metastasierendem Melanom verlängert und damit den Nutzen des Roche-Konzepts der personalisierten Medizin bestätigt. Zelboraf hemmt einige mutierte Formen des BRAF-Proteins, das bei rund der Hälfte aller Fälle von Melanom, der tödlichsten und aggressivsten Form von Hautkrebs, zu finden ist.

„Die FDA-Zulassung von Zelboraf ist ein grosser Fortschritt in der Personalisierung der Behandlung des metastasierenden Melanoms, einer schweren Erkrankung, für die noch bis vor diesem Jahr nur wenige zugelassene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen,“ so Dr. Hal Barron, Chief Medical Officer und Leiter der globalen Produktentwicklung. „Wir werden dieses Medikament weiter klinisch prüfen, um die Therapieergebnisse bei Patienten mit Melanom und anderen Krebsarten, bei denen BRAF-Mutationen eine Rolle spielen, weiter zu verbessern.“

Zelboraf soll nur bei Patienten angewendet werden, deren inoperables oder metastasierendes Melanom eine BRAF-V600E-Mutation trägt, die mit dem von der FDA zugelassenen cobas 4800 BRAF Mutationstest nachgewiesen werden kann.

„Der cobas 4800 BRAF Mutationstest zeichnet sich durch eine verbesserte Sensitivität, Genauigkeit und Geschwindigkeit im Vergleich zu anderen gebräuchlichen, nicht zugelassenen Nachweismethoden aus,“ erklärte Paul Brown, Leiter von Roche Molecular Diagnostics. „Da jetzt ein personalisiertes Medikament zur Verfügung steht, sollten alle Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Melanom getestet werden, um die besten Behandlungsmöglichkeiten zu ermitteln.“

Zelboraf wird in den USA innerhalb von zwei Wochen nach der Zulassung verfügbar sein. Roche hat die Zulassung für Zelboraf auch in der EU, der Schweiz, in Australien, Neuseeland, Brasilien, Indien, Mexiko und Kanada beantragt. Während Roche die Zulassung von Zelboraf auch in anderen Ländern beantragt, steht Patienten mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem und für die BRAF-V600-Mutation positivem metastasierendem Melanom ein weltweites erweitertes Zugangsprogramm (Expanded Access Programme, EAP) zur Verfügung.

Wirksamkeit von Zelboraf bei BRAF-V600E-Mutation-positivem metastasierendem Melanom

Die FDA-Zulassung von Zelboraf stützt sich auf die Ergebnisse von zwei klinischen Studien (BRIM3 und BRIM2) bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem inoperablem oder metastasierendem Melanom, die mit dem cobas BRAF Mutationstest identifiziert wurden.

BRIM3 ist eine weltweite randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Zelboraf mit Dacarbazin-Chemotherapie, einer Standardtherapie. An der Studie nahmen 675 Patienten mit nicht vorbehandeltem, für die BRAF-V600E-Mutation positivem, nicht resezierbarem (nicht operierbarem) oder metastasierendem Melanom teil. Die beiden primären Endpunkte von BRIM3 waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Ein weiterer Endpunkt war u.A. die bestätigte allgemeine Ansprechrate. BRIM2 ist eine weltweite, einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie, in der 132 Patienten mit vorbehandeltem, BRAF-V600E-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom behandelt wurden. Der primäre Endpunkt von BRIM2 war die bestätigte Gesamtansprechrate, die durch unabhängige Überprüfung beurteilt wurde.

BRIM3: Nicht vorbehandeltes BRAF-V600E-Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom

- In BRIM3 wurde das Sterberisiko für Patienten, die Zelboraf erhielten, verglichen mit den Patienten unter Chemotherapie um 56 Prozent verringert (Hazard Ratio [HR] = 0,44, p<0,0001). Zum Zeitpunkt

der Analyse war das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die Zelboraf erhielten, noch nicht erreicht und betrug 7,9 Monate für die Patienten unter Chemotherapie.

- Patienten, die Zelboraf erhielten, hatten auch ein um 74 Prozent reduziertes Risiko für das Fortschreiten ihrer Erkrankung oder zu versterben, verglichen mit Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (HR = 0,26, $p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 5,3 Monate für die mit Zelboraf behandelten Patienten und 1,6 Monate für Patienten unter Chemotherapie.
- Die bestätigte, vom Prüfarzt beurteilte Ansprechrate (erfasst alle Patienten, bei denen der Tumor schrumpfte) betrug 48,4 Prozent bei den Patienten, die Zelboraf erhielten (1 Prozent mit vollständigem Ansprechen und 47,4 Prozent mit teilweisem Ansprechen), verglichen mit 5,5 Prozent (teilweises Ansprechen) bei den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten ($p < 0,0001$).

BRIM2: Vorbehandeltes BRAF-V600E-Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom

- In BRIM2 liess Zelboraf die Tumore bei 52 Prozent der behandelten Patienten schrumpfen.

Sicherheit von Zelboraf

Das Sicherheitsprofil von Zelboraf in der Studie BRIM3 entsprach im Allgemeinen dem in früheren klinischen Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder höher, die mit Zelboraf häufiger beobachtet wurden als mit Chemotherapie, waren eine häufige Art von Hautkrebs, das Plattenepithelkarzinom der Haut (cSCC), einschliesslich Keratoakanthome (18 Prozent vs. <1 Prozent), Hautausschlag, Leberfunktionsstörungen, Gelenkschmerzen und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht. Wenn ein cSCC auftrat, wurde dieses meistens entfernt, und die Patienten wurden normal weiterbehandelt.

Das Sicherheitsprofil von Zelboraf in der Studie BRIM2 entsprach im Allgemeinen dem der Phase-I-Studie. Die häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) waren cSCC (26 Prozent), Leberfunktionsstörung, Gelenkschmerzen/Arthritis und Hautausschlag. Wenn ein cSCC auftrat, wurde dieses meistens entfernt, und die Patienten wurden normal weiterbehandelt.

Über metastasierendes Melanom und BRAF

Wenn das Melanom frühzeitig diagnostiziert wird, ist es im Allgemeinen gut heilbar. Wenn es jedoch bereits Tochtergeschwulste in andere Körperorgane gestreut hat, ist es die tödlichste und aggressivste Form von Hautkrebs. Die Lebenserwartung von Menschen mit metastasierendem Melanom ist typischerweise kurz und

bewegt sich im Bereich von Monaten. Nach Schätzungen der amerikanischen Krebsgesellschaft (American Cancer Society) wird es dieses Jahr über 70'000 neue Fälle von Melanom und fast 8800 Todesfälle durch Melanom in den USA geben.

Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist. Mutierte Formen des BRAF-Proteins können bewirken, dass dieser Signalweg überaktiv wird, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. Solche Mutationen des BRAF-Proteins finden sich schätzungsweise bei etwa der Hälfte aller Melanome und bei acht Prozent aller soliden Tumoren.

Über den BRAF V600 Mutationstest

Der cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest ist ein von Roche entwickelter diagnostischer Test auf Basis der Polymerasekettenreaktion. Dieser von der FDA zugelassene Test wurde in den Studien BRIM2 und BRIM3 klinisch validiert in Bezug auf seine Fähigkeit, Tumore mit der BRAF-V600E-Mutation zu identifizieren. Der Test hat mehrere Vorteile gegenüber der Sanger-Sequenzierung, einer allgemein gebräuchlichen Methode, wie etwa eine höhere Sensitivität und Zuverlässigkeit für die Erkennung von Mutationen und schneller vorliegende Ergebnisse, die Ärzten zeigen, ob ein Patient mit metastasierendem Melanom für die Behandlung mit Zelboraf in Frage kommt.

Über Zelboraf

Zelboraf ist ein oral verabreichtes kleines Molekül, ein sogenannter Kinaseinhibitor, der zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom angezeigt ist, das eine mit einem FDA-zugelassenen Test feststellbare BRAF-V600E-Mutation aufweist. Die Anwendung von Zelboraf wird nicht empfohlen bei Melanom-Patienten, bei denen die BRAF-V600E-Mutation fehlt. Zelboraf wird gemeinsam von Roche und Plexxikon, einem Unternehmen der Daiichi Sankyo Gruppe, im Rahmen einer Lizenz- und Kooperationsvereinbarung aus dem Jahr 2006 entwickelt.

Roche und Genentech führen ein breit angelegtes Entwicklungsprogramm mit Zelboraf durch, das die Prüfung von Kombinationen mit anderen Medikamenten (sowohl zugelassene Arzneimittel als auch Prüfpräparate von Roche/Genentech und anderen Unternehmen) sowie Studien bei weiteren Tumorarten beinhaltet. Solange das Zulassungsverfahren für Zelboraf ausserhalb der USA läuft, steht Zelboraf den in Frage kommenden Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom im Rahmen eines weltweiten Zugangsprogramms (Early Access Programme, EAP) zur Verfügung. Weitere

Informationen über dieses Programm oder über weitere Studien mit Zelboraf finden sich im Register für klinische Prüfungen von Roche unter www.roche-trials.com (in der EU) oder unter www.clinicaltrials.gov (in den USA).

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. 2010 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte mehr als 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 47,5 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Medienstelle Roche-Gruppe

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

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