

Basilea, 30 de mayo de 2015

Datos actualizados muestran que la combinación de cobimetinib y Zelboraf (vemurafenib) investigada por Roche ayuda a personas con melanoma avanzado a sobrevivir un año sin empeoramiento de la enfermedad

- El estudio de fase III coBRIM indicó un valor mediano de 12,3 meses para la supervivencia sin progresión de la enfermedad en los pacientes tratados con cobimetinib y Zelboraf.
- Datos adicionales del estudio de fase Ib BRIM7 mostraron que el 61 % de las personas no tratadas anteriormente con un inhibidor de la proteína BRAF seguían vivas después de dos años.
- Se prevé que la FDA estadounidense tome una decisión de aquí a agosto de 2015 en relación con la solicitud de autorización para la combinación de cobimetinib y Zelboraf presentada por Roche; en la Unión Europea, la EMA también está evaluando una solicitud en ese sentido.

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha dado a conocer hoy datos adicionales correspondientes a dos estudios sobre la combinación de cobimetinib —un inhibidor de la MEK en investigación— y Zelboraf (vemurafenib). Los datos actualizados del estudio fundamental de fase III coBRIM muestran que la combinación ayudó a personas con melanoma avanzado positivo respecto a la mutación BRAF V600 y no tratado anteriormente a vivir una mediana de un año (12,3 meses) sin empeoramiento de la enfermedad ni fallecimiento (supervivencia sin progresión de la enfermedad, SSP), frente a 7,2 meses con Zelboraf en monoterapia (*hazard ratio* [HR]: 0,58; intervalo de confianza del 95 %: 0,46-0,78)¹.

«La combinación de cobimetinib y Zelboraf amplió hasta un año el tiempo de supervivencia sin empeoramiento de la enfermedad —destaca Sandra Horning, directora médica y máxima responsable de Desarrollo Internacional de Roche—. Estos resultados son muy interesantes, porque subrayan la importancia de combinar medicamentos que actúan sobre las vías de señalización que provocan el crecimiento de aproximadamente la mitad de todos los melanomas».

Los resultados actualizados del estudio coBRIM también reflejan mayores tasas de respuesta con cobimetinib y Zelboraf que con Zelboraf por sí solo. La tasa de respuesta objetiva con la combinación fue del 70 % (16 %

de respuesta completa y 54 % de respuesta parcial), frente a un 50 % (11 % de respuesta completa y 40 % de respuesta parcial) en el grupo tratado únicamente con Zelboraf¹. Con un seguimiento más prolongado, la tasa de respuesta completa con el tratamiento combinado aumentó desde un 10 % hasta un 16 % después de que algunos pacientes que habían respondido parcialmente alcanzasen una respuesta completa tras más de un año de tratamiento. El perfil de seguridad del cobimetinib y de Zelboraf coincidió con los datos de seguridad notificados en el pasado. Los acontecimientos adversos más frecuentes en el grupo que recibió el tratamiento combinado fueron diarrea, exantema, náuseas, fiebre, fotosensibilidad, anomalías de laboratorio hepáticas, elevación de la creatina-fosfoquinasa (una enzima liberada por los músculos) y vómitos.

Los datos de seguimiento del estudio de fase Ib BRIM7 mostraron que la combinación de cobimetinib y Zelboraf permitió a los pacientes que no habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la proteína BRAF alcanzar una supervivencia mediana de más de dos años (28,5 meses). Además, el seguimiento ampliado mostró que el 61 % de los pacientes no tratados anteriormente con un inhibidor de BRAF seguían vivos al cabo de dos años². El perfil de seguridad coincidió con el observado en análisis anteriores. La incidencia de retinopatía serosa, cardiomiopatía y carcinoma cutáneo de células escamosas fue similar a la notificada en el pasado.

Los datos de los estudios coBRIM y BRIM7 se presentarán durante el 51.º congreso anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) que tendrá lugar en Chicago del 29 de mayo al 2 de junio. Los datos de CoBRIM serán presentados hoy oralmente por el Dr. James Larkin, del Royal Marsden Hospital de Londres (n.º de resumen 9006, 30 de mayo, 15.15-15.27 horas CDT). Los datos de BRIM7 serán presentados en un cartel por la Dra. Anna Pavlick, del Centro Médico de la Universidad de Nueva York (n.º de resumen 9020, 1 de junio, 13.15-16.45 horas CDT).

La FDA estadounidense aprobó en su momento la evaluación prioritaria de la solicitud de autorización del cobimetinib para el tratamiento del melanoma avanzado positivo respecto a la mutación BRAF V600, y se prevé que emita una decisión al respecto de aquí al mes de agosto de 2015. También se espera que la Agencia Europea de Medicamentos tome una decisión sobre la autorización de comercialización del cobimetinib antes de finalizar 2015.

Acerca del estudio coBRIM

En el estudio internacional de fase III coBRIM —aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo— se evaluó la seguridad y la eficacia de la administración de una dosis diaria de 60 mg de cobimetinib en

combinación con dos dosis diarias de 960 mg de Zelboraf, comparándola con la administración exclusiva de dos dosis diarias de 960 mg de Zelboraf. En el estudio, 495 pacientes con melanoma metastásico inoperable localmente avanzado o metastásico y positivo respecto a la mutación BRAF V600 (detectado con la prueba cobas® 4800 para la mutación BRAF), no tratados anteriormente en el estadio avanzado del cáncer, fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos: los pacientes del primer grupo recibieron Zelboraf diariamente con un ciclo de 28 días y, además, cobimetinib durante los días 1-21 del ciclo, mientras que los del segundo recibieron un placebo en lugar del cobimetinib. El tratamiento se prolongó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de fenómenos de toxicidad inaceptables o la retirada del consentimiento. La variable principal de valoración fue la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP) evaluada por los investigadores. Las variables secundarias fueron la SSP evaluada por un comité independiente, la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia global, la duración de la respuesta y otros parámetros relativos a la seguridad, la farmacocinética y la calidad de vida³.

Los acontecimientos adversos que aparecieron con mayor frecuencia (20 % o más) en los pacientes que recibieron cobimetinib en combinación con Zelboraf fueron diarrea, exantema, náuseas, fiebre, fotosensibilidad, anomalías de laboratorio hepáticas, elevación de la creatina-fosfoquinasa (una enzima liberada por los músculos) y vómitos. En los pacientes tratados con la terapia combinada se observó con más frecuencia la aparición de retinopatía serosa (acumulación de líquido bajo la retina, 26 % frente a 3 %), siendo la mayoría de estos acontecimientos de grado 1 o 2, asintomáticos y transitorios. Algunos acontecimientos adversos como los carcinomas cutáneos de células escamosas o los queratoacantomas se registraron con menos frecuencia en el grupo del tratamiento combinado.

Acerca del estudio BRIM7

BRIM7 es un estudio de fase Ib que evaluó la seguridad y la tolerabilidad del cobimetinib en combinación con Zelboraf en 129 pacientes con melanoma positivo respecto a la mutación BRAF V600 inoperable o metastásico que no habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la proteína BRAF o cuya enfermedad había progresado tras un tratamiento con un inhibidor de la proteína BRAF. El objetivo principal del estudio BRIM7 fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad e identificar la dosis óptima, siendo la valoración de la eficacia un objetivo secundario. Durante la etapa de incremento de la dosis, los pacientes recibieron una dosis diaria de 60, 80 o 100 mg de cobimetinib con tres pautas distintas: 14 días de administración y 14 de descanso, 21 de administración y 7 de descanso, o administración continuada durante 28 días; además, recibieron de forma continuada dos dosis diarias de 720 o 960 mg de Zelboraf. Tras la etapa de incremento de la dosis, se seleccionaron dos posologías para su investigación ulterior: 60 mg de

cobimetinib una vez al día con una pauta de 21 días de administración y 7 de descanso y 720 o 960 mg de Zelboraf dos veces al día⁴.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron leves o moderados, y tras un seguimiento ampliado que alcanza una mediana de 21 meses, la frecuencia total de acontecimientos adversos se ha mantenido en un nivel similar, sin nuevas señales de riesgo.

Acerca de la combinación de cobimetinib y Zelboraf

El cobimetinib está diseñado para bloquear selectivamente la actividad de la MEK⁵, una de las diversas proteínas intracelulares que constituyen una vía de señalización que ayuda a regular la división de las células y su supervivencia⁶. El cobimetinib se une a la MEK, mientras que Zelboraf lo hace a la proteína BRAF mutada, que también forma parte de la vía de señalización, interrumpiendo así una transmisión anómala de señales que puede provocar el crecimiento tumoral^{7,8}.

Acerca del cobimetinib

El cobimetinib (GDC-0973, XL518) fue descubierto por Exelixis Inc., y está siendo desarrollado en colaboración con dicha empresa. El cobimetinib también se está estudiando en combinación con otros medicamentos en investigación —entre ellos un inmunoterápico— en varios tipos de tumor, como el carcinoma pulmonar no microcítico y el cáncer colorrectal.

Acerca de Zelboraf

Zelboraf fue el primer medicamento de prescripción para pacientes con melanomas inoperables o metastásicos portadores de la mutación BRAF V600, detectada mediante una prueba homologada como la prueba de Roche cobas 4800 para la mutación BRAF. Zelboraf no está indicado para el uso en pacientes con melanoma cuyo gen BRAF no presente esa mutación (*wild-type*)⁹. Este medicamento está autorizado en más de 90 países, y se ha empleado para tratar a más de 11 000 pacientes en todo el mundo. Zelboraf fue desarrollado conjuntamente por Roche y Plexxikon —que actualmente pertenece al Grupo Daiichi Sankyo— en virtud de un acuerdo de licencia y colaboración de 2006.

Acerca del melanoma

El melanoma es menos frecuente, pero más agresivo y mortífero que otras formas de cáncer de piel^{10,11}. El gen BRAF se halla mutado en aproximadamente la mitad de los melanomas¹². Cuando se diagnostica de forma precoz, generalmente puede curarse^{13,14}; ahora bien, en el caso del melanoma avanzado, el pronóstico es malo

en la mayoría de las personas¹¹. Actualmente, cada año se les diagnostica melanoma a más de 232 000 personas en todo el mundo¹⁵ y más de 55 000 fallecen por este cáncer de piel¹⁵. En los últimos años ha habido avances significativos en el tratamiento del melanoma metastásico, de modo que las personas afectadas disponen de más opciones. Sin embargo, esta enfermedad sigue siendo un problema grave de salud con elevadas necesidades no satisfechas, y su incidencia viene aumentando de forma continua en los 30 últimos años¹⁶.

Acerca de Roche en cáncer de piel

Roche lleva casi 20 años estudiando nuevos tratamientos para el cáncer de piel. En los últimos cinco años hemos puesto dos nuevos medicamentos a disposición de las personas afectadas por cánceres de piel potencialmente desfigurantes o mortales. Erivedge y Zelboraf, nuestros dos medicamentos autorizados, primeros de su grupo, han mejorado significativamente las opciones terapéuticas para los estadios avanzados de los cánceres de piel más frecuentes y más graves. Zelboraf fue el primer medicamento de acción selectiva y administración oral en ser autorizado junto con un producto de diagnóstico asociado. Erivedge es el primer inhibidor de la vía *hedgehog* y el primer medicamento en ser autorizado para formas avanzadas del cáncer de piel más frecuente: el carcinoma de células basales. Roche sigue estudiando Zelboraf, Erivedge y el cobimetinib como monoterapias y en combinación con otros medicamentos en investigación —por ejemplo, inmunoterapias oncológicas— en varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

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, inmunología, enfermedades infecciosas, oftalmología y neurociencias. Roche también es el líder mundial en diagnóstico *in vitro* y diagnóstico histológico del cáncer, y se sitúa a la vanguardia en el control de la diabetes. La estrategia de Roche en medicina personalizada tiene como fin proporcionar medicamentos y pruebas diagnósticas que hagan posibles mejoras tangibles de la salud, la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Fundada en 1896, Roche lleva más de un siglo contribuyendo de manera importante a mejorar la salud en todo el mundo. La Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud contiene 28 medicamentos desarrollados por Roche, entre ellos antibióticos, antipalúdicos y quimioterápicos que salvan vidas.

En el año 2014, el Grupo Roche tenía 88 500 empleados, invirtió 8900 millones de francos suizos en Investigación y Desarrollo y sus ventas alcanzaron la cifra de 47 500 millones de francos suizos. Genentech, en Estados Unidos, es un miembro de plena propiedad del Grupo Roche. Roche es el accionista mayoritario de Chugai Pharmaceutical (Japón). Para más información, consulte la página 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: roche.mediarelations@roche.com

- Nicolas Dunant (director)
- Ulrike Engels-Lange
- Štěpán Kráčala
- Nicole Rüppel
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

Más información

- Roche en oncología: www.roche.com/media/media_backgrounder/media_oncology.htm

Referencias

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. Safaee 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; Last accessed April 2015.
16. Bataille V. Risk factors for melanoma development. *Expert Rev Dermatol.* 2009;4:533-9.