

Basel, den 5. Juni 2011

Roche gibt bekannt, dass Vemurafenib das Überleben bei Patienten mit metastasierendem Melanom verlängerte, die eine BRAF-V600-Mutation aufwiesen

Ergebnis der Roche-Strategie personalisierter Medizin: Vemurafenib und sein in Prüfung befindlicher diagnostischer Begleittest Cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest

Wie Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) heute bekannt gab, hat eine Phase-III-Studie (BRIM3) gezeigt, dass Vemurafenib (RG7204, PLX4032) das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem und für die BRAF-V600-Mutation positivem, metastasierendem Melanom verglichen mit Chemotherapie signifikant verbessert. In der Studie wurde das Sterberisiko für Patienten, die Vemurafenib erhielten, verglichen mit den Patienten unter Chemotherapie um 63 Prozent verringert (Hazard Ratio [HR]=0,37, $p<0,0001$). Ausserdem reduzierte Vemurafenib signifikant das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung (progressionsfreies Überleben [PFS], ein koprimärer Endpunkt) um 74 Prozent verglichen mit Chemotherapie (HR=0,26, $p<0,0001$). Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib entsprach bisherigen klinischen Studien.

„Wir sind überaus ermutigt durch die Resultate der Studie BRIM3. Sie zeigen, dass Vemurafenib nicht nur das Leben verlängerte und das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung reduzierte, sondern auch den Tumor erheblich schrumpfen liess, was ein wichtiges Ergebnis bei dieser verheerenden Krebsart ist,“ so Dr. Hal Barron, Chief Medical Officer und Leiter der globalen Produktentwicklung. „Wir werden bei der Beantragung zur Zulassung von Vemurafenib und dem zugehörigen diagnostischen Test weiter eng mit den Zulassungsbehörden zusammenarbeiten, damit wir den Patienten mit BRAF-mutiertem metastasierendem Melanom schon möglichst bald eine personalisierte Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung stellen können.“

Vemurafenib, ein „BRAF-Inhibitor“, ist ein personalisiertes Prüfmedikament, das spezifisch die Aktivität des mutierten BRAF-Proteins hemmt, das bei rund der Hälfte aller Fälle von Melanom, der tödlichsten und aggressivsten Form von Hautkrebs, nachweisbar ist. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrem

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

BRAF-Mutationsstatus in die Studie aufgenommen. Dieser Status wurde mit dem Cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest, einem noch in der klinischen Prüfung befindlichen diagnostischen Test von Roche, bestimmt.

„Die zeitgleiche Entwicklung des cobas BRAF-Tests und von Vemurafenib macht deutlich, wie unser Konzept der personalisierten Medizin für die Patienten allmählich zur Wirklichkeit wird,“ so Paul Brown, Leiter von Roche Molecular Systems. „In der Studie BRIM3 ermöglichte unser Test eine schnelle und genaue Identifizierung der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten mit metastasierendem Melanom.“

Die Resultate werden in einer Pressekonferenz mit dem Titel „Trials That Set New Standards of Care“ am 5. Juni 2011, 10:00 Uhr, auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) bekannt gegeben und von Dr. Paul Chapman vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, dem leitenden Prüfarzt der entscheidenden BRIM3-Studie, in der ASCO-Plenarsitzung (Abstract Nr. LBA4, 5. Juni 2011, 15:15 – 15:30, CDT, Halle B1) vorgestellt. Ausserdem werden die Daten heute in der Online-Ausgabe des *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Weitere Daten der BRIM3-Analyse zeigten:

- Die Ansprechrate (alle Patienten, bei denen der Tumor schrumpfte) in der Patientengruppe, die Vemurafenib erhielten (48,4 Prozent), war fast neunmal so hoch wie in der Chemotherapie-Gruppe (5,5 Prozent, $p < 0,0001$).
- Nach sechs Monaten lebten noch 84 Prozent der Patienten, die Vemurafenib erhielten, verglichen mit 64 Prozent der Patienten unter Chemotherapie.
- Die Verbesserung des OS, PFS und das Schrumpfen des Tumors mit Vemurafenib war bei den Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht oder Risikofaktoren für die Erkrankung zu beobachten.
- Im Januar 2011 überprüfte ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss die Daten einer geplanten Zwischenanalyse der BRIM3-Studie und empfahl aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit die Veröffentlichung der Studienergebnisse. Ausserdem empfahl der Ausschuss, dass die Patienten im Chemotherapie-Arm die Möglichkeit erhalten sollten, mit Vemurafenib anstelle der Chemotherapie behandelt zu werden.
- Die mediane Überlebensdauer der Patienten (medianes OS) kann noch nicht verlässlich bestimmt werden, da die Anzahl der Patienten, die langfristig nachbeobachtet werden, noch zu gering ist. Das geschätzte mediane OS zum Zeitpunkt, als die BRIM3-Studie diesen koprimären Endpunkt im Januar 2011 erreichte, betrug 9,2 Monaten bei Patienten, die Vemurafenib erhielten, und 7,8 Monate bei den Patienten unter Chemotherapie. Eine zusätzliche zweimonatige Nachbeobachtung ergab ein geschätztes

medianes OS von 10,5 Monaten für Patienten, die Vemurafenib erhielten, während das geschätzte mediane OS bei Patienten unter Chemotherapie bei 7,8 Monaten blieb.

- Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder höher waren Keratoakanthome, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht und Müdigkeit. Ein Plattenepithelkarzinom (cSCC, eine häufige Form von Hautkrebs) wurde bei 12 Prozent der Patienten berichtet. Wenn ein cSCC auftrat, wurde dieses entfernt, und die Patienten wurden weiterbehandelt.

Vemurafenib hat von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) den Status der vorrangigen Prüfung erhalten. Roche gab vor kurzem die Einreichung von Zulassungsgesuchen für Vemurafenib in den USA und in der Europäischen Union (EU) bekannt. Während die Zulassungsgesuche von Roche für Vemurafenib geprüft werden, 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.

Über BRIM3

BRIM3 (Studie NO25026) ist eine globale, randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin-Chemotherapie, einer derzeitigen Standardtherapie. An der Studie nahmen 675 Patienten mit nicht vorbehandeltem, für die BRAF-V600-Mutation positivem, nicht operiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Melanom teil. Co-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechrate, die Ansprechdauer und das Sicherheitsprofil.

Weitere Vemurafenib-Daten auf dem ASCO-Kongress

Aktualisierte Resultate einer einarmigen Phase-II-Studie (BRIM2) mit Vemurafenib bei vorbehandeltem, für die BRAF-V600-Mutation positivem metastasierendem Melanom werden in einem Vortrag von Antoni Ribas, M.D., UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center, vorgestellt (Abstract 8509). Ausserdem werden die Resultate einer Analyse von Patienten in einer einarmigen Studie vorgestellt, in der die Anwendung von Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom, das in das Gehirn gestreut hat (Hirnmetastasen), untersucht wird (Abstract 8548).

Über BRIM2

BRIM2 (Studie NP22657) ist eine globale, einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie, in der 132 Patienten mit vorbehandeltem, BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom untersucht

wurden. Im Gegensatz zur BRIM3-Studie wurden in BRIM2 Patienten aufgenommen, deren metastasierendes Melanom zuvor bereits behandelt wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die beste Gesamtansprechrate. Die aktualisierten Daten zeigten, dass bei 53 Prozent der Patienten der Tumor schrumpfte (mediane Ansprechdauer = 6,7 Monate). Die Studienteilnehmer lebten im Median 6,7 Monate, bis ihre Erkrankung fortschritt (medianes progressionsfreies Überleben). Das mediane Gesamtüberleben (OS) ist nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten noch nicht erreicht worden.

Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in der Studie BRIM2 entsprach im Allgemeinen den früheren klinischen Studien mit Vemurafenib. Plattenepithelkarzinome der Haut (cSCC) vom Schweregrad 3 wurden bei 26 Prozent der Patienten berichtet. Wenn ein cSCC auftrat, wurde dieses entfernt, und die Patienten wurden weiterbehandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig von ihrem Schweregrad, waren Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Sonnenlichtempfindlichkeit und Abgeschlagenheit.

Über die Vemurafenib-Sicherheitsstudie bei Melanom mit Hirnmetastasen

Die Vemurafenib-Sicherheitsstudie bei Hirnmetastasen ist eine einarmige -Studie an 20 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom mit Hirnmetastasen. Erste vorläufige Daten von Patienten aus der Studie deuteten darauf hin, dass Vemurafenib bei Hirnmetastasen wirksam sein könnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib entsprach im Allgemeinen den anderen klinischen Studien.

Roche plant zurzeit eine weltweite, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Vemurafenib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom, das sich in das Gehirn ausgebreitet hat.

Über das metastasierende Melanom und BRAF

Wenn das Melanom frühzeitig entdeckt 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. Nicht einmal jeder vierte Betroffene ist ein Jahr nach der Diagnosestellung noch am Leben, und weltweit sterben jährlich schätzungsweise 40'000 Menschen an dieser Erkrankung.

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 finden sich schätzungsweise bei etwa 50 % aller Melanome und bei 8 % aller soliden Tumoren.

Über Vemurafenib

Vemurafenib ist ein kleines Molekül in der Entwicklung, das oral verabreicht wird und selektiv eine krebserzeugende mutierte Form des BRAF-Proteins hemmen soll. Vemurafenib wird gemeinsam von Roche und Plexikon, einem Unternehmen der Daiichi Sankyo Gruppe, im Rahmen einer Lizenz- und Kooperationsvereinbarung aus dem Jahr 2006 entwickelt.

Roche erwägt ein umfassendes Entwicklungsprogramm mit Vemurafenib, das Kombinationen mit anderen Medikamenten (sowohl zugelassene Arzneimittel als auch Prüfpräparate von Roche und anderen Unternehmen) sowie Studien bei weiteren Tumorarten beinhalten könnte. Bis zur Zulassungsentscheidung von Vemurafenib steht Patienten, die an einem BRAF-V600-Mutation-positiven metastasierenden Melanom leiden und für die Therapie in Frage kommen, das Medikament im Rahmen eines globalen Zugangsprogramms zur Verfügung. Weitere Informationen über dieses Programm oder über weitere Studien mit Vemurafenib finden sich unter www.clinicaltrials.gov (in den USA) oder im Register für klinische Prüfungen von Roche unter www.roche-trials.com (in der EU).

Über den cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest

Der cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest ist ein diagnostischer Begleitest auf PCR-Basis, der von Roche entwickelt wird und Personen identifizieren soll, deren Tumor die BRAF-V600-Mutation aufweist. Roche hat in den USA ein Zulassungsgesuch (Premarket Approval Application, PMA) für den cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest eingereicht. Auch in Europa wird der Test registriert.

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 über 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