

Basilea, 5 de junio de 2011

Roche comunica que el vemurafenib mejoró la supervivencia de personas que padecían melanoma metastásico con una mutación BRAFV600

El vemurafenib y su prueba diagnóstica de acompañamiento, el cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test de Roche, demuestran el beneficio de la aproximación de Roche a la medicina personalizada

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha comunicado hoy que, comparado con la quimioterapia, el vemurafenib (RG7204, PLX4032) en un estudio de fase III (BRIM3) ha mejorado significativamente la supervivencia global (SG) de pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 no tratado previamente. En este estudio, el riesgo de fallecimiento disminuyó en un 63% en las personas tratadas con vemurafenib en comparación con las que recibieron quimioterapia (*hazard ratio* [HR] = 0,37, $p < 0,0001$). Además, el vemurafenib redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de la enfermedad (supervivencia sin progresión [SSP], una covariable principal de valoración) en un 74% en comparación con la quimioterapia (HR = 0,26, $p < 0,0001$). El perfil de seguridad del vemurafenib concordaba con el de estudios clínicos anteriores.

«Nos sentimos muy alentados por los resultados del estudio BRIM3, los cuales muestran que el vemurafenib no sólo alargó la vida y redujo el riesgo de empeoramiento de la enfermedad, sino que también se tradujo en una disminución significativa del tamaño del tumor, un resultado importante en este tipo de cáncer devastador –ha comentado Hal Barron, director médico y director de Desarrollo Internacional de Roche–. Seguiremos trabajando estrechamente con las autoridades con el objetivo de obtener la aprobación del vemurafenib y de su prueba diagnóstica de acompañamiento para proporcionar lo antes posible una opción personalizada a los pacientes que sufren un melanoma metastásico con mutación del gen BRAF».

El vemurafenib, un «inhibidor de BRAF», es un medicamento personalizado en investigación, diseñado para inhibir específicamente la actividad de la proteína BRAF mutada, presente en aproximadamente la mitad de todos los casos de melanoma, el cáncer de piel más agresivo y letal. La participación de pacientes en el estudio

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

se basaba en su estado mutacional de BRAF determinado mediante el 4800 BRAF V600 Mutation Test, una prueba diagnóstica en investigación de Roche.

«El desarrollo conjunto del test de BRAF para cobas, en investigación, y el vemurafenib ejemplifica cómo hemos avanzado para hacer realidad la medicina personalizada para los pacientes –ha dicho Paul Brown, director de Roche Molecular Systems–. En el estudio BRIM3, nuestro test en investigación permitió la identificación rápida y exacta de los pacientes con melanoma metastásico aptos para el tratamiento».

Los resultados se comentarán en una reunión informativa para la prensa titulada «Trials That Set New Standards of Care», que se celebrará a las 10:00 h del 5 de junio de 2011 en el marco de la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), y serán presentados por Paul Chapman, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, investigador principal del estudio fundamental BRIM3, en la sesión plenaria de la ASCO (resumen nº LBA4, 5 de junio de 2011, 15:15 –15:30 h, hora local, vestíbulo B1). Los datos también se publicarán hoy en la edición en línea de la revista *New England Journal of Medicine*.

El análisis de datos adicionales del estudio BRIM3 reveló lo siguiente:

- La tasa de respuesta (pacientes que experimentaron una reducción del tamaño del tumor) en el grupo del vemurafenib (48,4%) fue casi nueve veces más alta que en el grupo de la quimioterapia (5,5%, $p < 0,0001$).
- Al cabo de seis meses, el 84% de los pacientes tratados con vemurafenib seguían vivos, frente al 64% de los que recibieron quimioterapia.
- La mejora de la SG, la SSP y la reducción del tamaño tumoral con el vemurafenib se observó independientemente de la edad, el sexo o el factor de riesgo para la enfermedad.
- En enero de 2011, un comité independiente de monitorización de datos evaluó los de un análisis estadístico intermedio de BRIM3 y recomendó la liberación de los resultados del estudio por la eficacia manifiesta. El comité también recomendó que los pacientes del grupo de la quimioterapia pudieran recibir vemurafenib en lugar de quimioterapia.
- En este momento no puede estimarse fiablemente la mediana de la supervivencia global a causa del pequeño número de pacientes en seguimiento a largo plazo. La mediana estimada de SG cuando el estudio BRIM3 alcanzó esta covariable principal de valoración en enero de 2011 era de 9,2 meses entre los tratados con vemurafenib y de 7,8 meses entre los que habían recibido quimioterapia. Tras dos meses más de seguimiento, la mediana estimada de SG era de 10,5 meses entre los pacientes tratados con vemurafenib, pero seguía en 7,8 meses entre los que habían recibido quimioterapia.

- Los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3 o superior consistieron en queratoacantoma, erupción, dolor articular, fotosensibilidad y fatiga. En el 12% de los pacientes se notificó carcinoma de células escamosas (CCE, un tipo frecuente de cáncer de la piel). En los casos de CCE, las lesiones se extirparon y los pacientes prosiguieron el tratamiento.

La FDA (agencia reguladora de medicamentos de los EE.UU.) evaluará el vemurafenib con carácter prioritario. Roche ha comunicado recientemente la presentación de nuevas solicitudes de aprobación del vemurafenib en los Estados Unidos y la Unión Europea. Mientras esté pendiente la aprobación, los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600, tratados o no tratados previamente, podrán acceder al vemurafenib a través de un programa mundial de acceso ampliado

Acerca del estudio BRIM3

BRIM3 (Estudio NO25026) es un ensayo clínico de fase III internacional y multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, en el que se comparaba el vemurafenib con la dacarbazina –el quimioterápico actual de referencia– en pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF V600 no tratado previamente, no extirpado y localmente avanzado o metastásico. Las covariables principales de valoración eran la SG y la SSP. Variables secundarias de valoración fueron la tasa de respuesta, la duración de la respuesta y el perfil de seguridad.

Otros datos sobre el vemurafenib presentados en la ASCO

En una sesión oral, Antoni Ribas, del UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center (resumen nº 8509), presentará los resultados actualizados de un estudio de fase II (BRIM2), con un solo grupo, del vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 previamente tratado. También se presentarán los resultados de un análisis de pacientes participantes en un estudio, con un solo grupo, en el que se evalúa el vemurafenib en tumores diseminados al cerebro (metástasis cerebrales) de personas con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 (resumen nº 8548).

Acerca del estudio BRIM2

BRIM2 (Estudio NP22657) es un estudio de fase II abierto, internacional y multicéntrico, con un único grupo, para el que se reclutaron 132 pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 previamente tratado. A diferencia de BRIM3, en BRIM2 participaron personas cuyo melanoma metastásico había sido tratado previamente. La variable principal de valoración era la mejor tasa global de respuesta, y los datos actualizados ponían de manifiesto una reducción del tamaño tumoral en el 53% de los

pacientes (mediana de la respuesta: 6,7 meses). Las personas participantes en el estudio BRIM2 vivieron una mediana de 6,7 meses sin empeoramiento de la enfermedad (mediana de SSP). La mediana de SG no se ha alcanzado aún después de una mediana de seguimiento de 10 meses.

El perfil de seguridad del vemurafenib en BRIM2 concordaba, en general, con el de estudios clínicos anteriores. CCE de grado 3 se observó en el 26% de los pacientes. En los casos de CCE, las lesiones se extirparon y los pacientes prosiguieron el tratamiento. Los acontecimientos adversos más frecuentes de cualquier gravedad consistieron en dolor articular, erupción, fotosensibilidad y fatiga.

Acerca del estudio de seguridad del vemurafenib en personas con metástasis cerebrales

El estudio de seguridad del vemurafenib en personas con metástasis cerebrales es un ensayo clínico, con un solo grupo y la participación de 20 pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 con metástasis cerebrales. Los datos preliminares de los pacientes incorporados hasta la fecha a este estudio sugieren que el vemurafenib puede ser activo contra las metástasis cerebrales. El perfil de seguridad del vemurafenib concordaba en general con el observado en otros estudios clínicos.

Roche tiene previsto iniciar un estudio de fase II internacional y multicéntrico para explorar la eficacia y la seguridad del vemurafenib en personas con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 y diseminado al cerebro.

Acerca del melanoma metastásico 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. Al cabo de un año del diagnóstico vive menos de uno de cada cuatro pacientes con melanoma avanzado, y cada año mueren mundialmente unas 40.000 personas de esta enfermedad.

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 tales mutaciones se producen en aproximadamente la mitad de los casos de melanoma y en el ocho por ciento de los tumores sólidos.

Acerca del vemurafenib

El vemurafenib es una molécula pequeña oral en investigación, diseñada para inhibir selectivamente una forma mutada cancerígena de la proteína BRAF. Roche y Plexxikon, miembro del Grupo Daiichi Sankyo, están codesarrollando el vemurafenib según los términos de un contrato de licencia y colaboración del año 2006.

Roche tiene en marcha un amplio programa de desarrollo del vemurafenib que incluye la combinación con otros fármacos (en investigación y ya aprobados, de Roche y de otras compañías), así como estudios en otros tipos de tumor. Mientras esté pendiente la aprobación del vemurafenib, los pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 que sean aptos para el tratamiento podrán acceder a este fármaco a través de un programa mundial de acceso ampliado. Más información sobre este programa u otros estudios con el vemurafenib en <http://www.clinicaltrials.gov> (en los EE.UU.) o el Roche Clinical Trials Registry en www.roch-trials.com (en la UE).

Acerca del cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test

El cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test es una prueba de diagnóstico de acompañamiento en investigación, basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que Roche está desarrollando para identificar a las personas cuyo tumor es portador de una mutación BRAFV600. Roche presentó en los EE.UU. una solicitud de aprobación precomercialización para el cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test. Esta prueba también se registrará en Europa.

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: +41 -61 688 8888 / e-mail:

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