

Basel, 30. Mai 2015

Aktualisierte Daten für Roche-Prüfkombination mit Cobimetinib und Zelboraf (Vemurafenib) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zeigen einjähriges Überleben ohne ein Fortschreiten der Erkrankung

- Phase-III-Studie coBRIM zeigt medianes progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten mit Cobimetinib kombiniert mit Zelboraf
- Zusätzliche Daten der Phase-Ib-Studie BRIM7 zeigen, dass 61 Prozent der Patienten, die zuvor noch mit keinem BRAF-Hemmer behandelt worden waren, nach zwei Jahren noch am Leben waren
- Eine Entscheidung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA über das Zulassungsgesuch von Roche für Cobimetinib in Kombination mit Zelboraf wird für August 2015 erwartet, und auch die europäische Arzneimittel-Agentur EMA prüft zurzeit ein Zulassungsgesuch

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute Nachbeobachtungsdaten von zwei Studien des MEK-Hemmers Cobimetinib in Kombination mit Zelboraf (Vemurafenib) bekannt. Aktualisierte Daten der zulassungsentscheidenden Phase-III-Studie coBRIM zeigen, dass die Kombinationstherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem BRAF-V600-Mutations-positivem fortgeschrittenem Melanom half, im Median ein Jahr (12,3 Monate) ohne Fortschreiten ihrer Erkrankung oder Tod zu überleben (progressionsfreies Überleben, PFS), verglichen mit 7,2 Monaten unter Zelboraf allein (Hazard Ratio [HR]=0,58, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,46-0,72).¹

„Die Kombination von Cobimetinib und Zelboraf verlängerte die Zeit, die Patienten lebten, ohne dass ihre Erkrankung weiter fortschritt, auf ein Jahr“, so Sandra Horning, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung. „Diese Resultate sind hochinteressant, denn sie unterstreichen die Bedeutung der Kombination von Medikamenten, die sich gezielt gegen Signale richten, welche das Wachstum von rund der Hälfte aller Melanome regulieren.“

Die aktualisierten Resultate der coBRIM-Studie zeigten ausserdem höhere Ansprechraten mit Cobimetinib und Zelboraf gegenüber Zelboraf allein. Die objektive Ansprechrates (ORR) mit der Kombination betrug 70

Prozent (16 Prozent komplette Remission [CR], 54 Prozent partielle Remission [PR]), verglichen mit 50 Prozent (11 Prozent CR, 40 Prozent PR) in der Gruppe unter Zelboraf.¹ Zudem stieg im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung die komplette Remissionsrate mit der Kombinationstherapie von 10 Prozent auf 16 Prozent, da einige Patienten mit partieller Remission nach über einjähriger Behandlung eine komplette Remission erreichten. Das Sicherheitsprofil von Cobimetinib und Zelboraf entsprach den bereits bekannten Sicherheitsdaten. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Kombinationsgruppe waren Durchfall, Hautausschlag, Übelkeit, Fieber, Sonnenlichtempfindlichkeit, veränderte Leberfunktionswerte, erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK, in den Muskeln produziertes Enzym) und Erbrechen.

Nachbeobachtungsdaten der Phase-Ib-Studie BRIM7 zeigten, dass Patienten, die zuvor noch mit keinem BRAF-Hemmer behandelt worden waren, unter Cobimetinib und Zelboraf im Median über zwei Jahre (28,5 Monate) überlebten. Ausserdem waren in der verlängerten Nachbeobachtung 61 Prozent der Patienten, die zuvor noch mit keinem BRAF-Hemmer behandelt worden waren, nach zwei Jahren noch am Leben.² Das Sicherheitsprofil entsprach den früheren Analysen. Die Häufigkeit von seröser Retinopathie, Kardiomyopathie und Plattenepithelkarzinomen der Haut war vergleichbar mit den früher beobachteten Raten.

Die Daten der coBRIM- und der BRIM7-Studie werden auf dem 51. Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vom 29. Mai–2. Juni vorgestellt. Die CoBRIM-Daten werden heute in einem Vortrag von Dr. James Larkin, FRCP, The Royal Marsden Hospital, London, UK, präsentiert (Abstract Nr. 9006, 30. Mai, 15:15–15:27 Ortszeit). Die BRIM7-Daten werden in einem Postervortrag von Dr. Anna Pavlick, New York University Medical Center, vorgestellt (Abstract Nr. 9020, 1. Juni, 13:15–16:45 Ortszeit).

Das Zulassungsgesuch für Cobimetinib zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms mit BRAF-Mutationen wird im beschleunigten Zulassungsverfahren der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) geprüft. Eine Entscheidung wird für August 2015 erwartet. Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird voraussichtlich noch vor Ende 2015 eine Entscheidung über das Zulassungsgesuch von Roche für Cobimetinib treffen.

Über die coBRIM-Studie

Bei CoBRIM handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 60 mg Cobimetinib in Kombination mit zweimal täglich 960 mg Zelboraf, verglichen mit zweimal täglich 960 mg Zelboraf allein. In

der Studie wurden 495 Patienten mit BRAF-V600-Mutations-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Melanom (identifiziert mit dem cobas® 4800 BRAF Mutation Test), deren fortgeschrittene Erkrankung zuvor noch nicht behandelt wurde, nach Zufallskriterien (randomisiert) der Behandlung mit einmal täglich Zelboraf über einen 28-tägigen Zyklus plus Cobimetinib oder Placebo an den Tagen 1–21 zugeteilt. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten einer unannehmbaren toxischen Wirkung oder Rücknahme der Einwilligung fortgesetzt. Primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren: Von einem unabhängigen Überprüfungsgremium beurteiltes PFS, objektive Ansprechrate, Gesamtüberleben, Ansprechdauer und weitere Messgrößen der Sicherheit, Pharmakokinetik und Lebensqualität.³

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) bei Patienten, die mit Cobimetinib in Kombination mit Zelboraf behandelt wurden, waren Durchfall, Hautausschlag, Übelkeit, Fieber, Sonnenlichtempfindlichkeit, veränderte Leberfunktionswerte, erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK, ein in den Muskeln produziertes Enzym) und Erbrechen. Eine seröse Retinopathie (Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut) wurde in der Kombinationsgruppe häufiger beobachtet (26 gegenüber 3 Prozent), wobei die meisten dieser Ereignisse vom Grad 1 oder 2, asymptomatisch oder vorübergehend waren. Einige Nebenwirkungen, darunter Plattenepithelzellkarzinome der Haut und Keratoakanthome, wurden in der Kombinationsgruppe weniger häufig berichtet.

Über die BRIM7-Studie

Bei BRIM7 handelt es sich um eine Phase-Ib-Studie mit 129 Patienten zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cobimetinib in Kombination mit Zelboraf bei Patienten mit BRAF-V600-Mutations-positivem, inoperablem oder metastasierendem Melanom, die entweder zuvor noch nicht mit einem BRAF-Hemmer behandelt worden waren oder deren Erkrankung nach der Behandlung mit einem BRAF-Hemmer weiter fortgeschritten war. Der primäre Endpunkt der BRIM7-Studie konzentrierte sich auf die Sicherheit, die Verträglichkeit und die Ermittlung einer optimalen Dosis. Die sekundären Zielvariablen konzentrierten sich auf die Wirksamkeit. Die Patienten in der Dosisescalationsphase der Studie erhielten einmal täglich 60, 80 oder 100 mg Cobimetinib in einem Zyklus von 14 Tagen mit, 14 Tagen ohne, 21 Tagen mit und 7 Tagen ohne Behandlung oder kontinuierlich über 28 Tage kombiniert mit kontinuierlich zweimal täglich 720 oder 960 mg Zelboraf. Im Anschluss an die Dosisescalationsphase wurden zwei Dosisstufen für die weitere Prüfung ausgewählt: Einmal täglich 60 mg Cobimetinib für 21 Tage, gefolgt von 7 behandlungsfreien Tagen, und Zelboraf (zweimal täglich 720 mg oder 960 mg).⁴

Die häufigsten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer, und die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen über eine verlängerte mediane Nachbeobachtungszeit von bis zu 21 Monaten blieb gleich, ohne dass neue Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Über die Kombination von Cobimetinib und Zelboraf

Cobimetinib unterdrückt selektiv die Aktivität von MEK,⁵ einem von mehreren Zellproteinen eines Signalwegs, der bei der Regulation der Zellteilung eine Rolle spielt.⁶ Cobimetinib bindet an MEK, während Zelboraf an das mutierte BRAF-Protein desselben Signalwegs bindet, um die überaktive Signalgebung, die zum Tumorwachstum führen kann, zu unterbrechen.^{7,8}

Über Cobimetinib

Cobimetinib (GDC-0973, XL518) wurde von Exelixis Inc. entdeckt und wird in Zusammenarbeit mit Exelixis entwickelt. Cobimetinib wird auch in Kombination mit einigen anderen Prüfmedikamenten, einschliesslich eines Immuntherapeutikums, bei verschiedenen Krebsarten wie nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs untersucht.

Über Zelboraf

Zelboraf war das erste verschreibungspflichtige Medikament für Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Melanom mit BRAF-V600-Mutationen, die mit einem validierten Test wie dem Roche cobas® 4800 BRAF Mutation Test nachgewiesen werden. Zelboraf ist nicht angezeigt für die Anwendung bei Melanompatienten mit nicht mutiertem Wildtyp-BRAF.⁹ Das Medikament ist jetzt in mehr als 90 Ländern zugelassen und wurde bereits zur Behandlung von über 11 000 Patienten weltweit eingesetzt. Zelboraf wurde gemeinsam von Roche und Plexxikon – einem Unternehmen, das jetzt zur Daiichi Sankyo Gruppe gehört – im Rahmen einer Lizenz- und Kooperationsvereinbarung aus dem Jahr 2006 entwickelt.

Über malignes Melanom

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) ist zwar seltener, aber aggressiver und bösartiger als andere Formen von Hautkrebs.^{10,11} Das BRAF-Gen ist bei ca. der Hälfte aller Melanome mutiert.¹² Wenn ein Melanom frühzeitig diagnostiziert wird, ist es im Allgemeinen gut heilbar.^{13,14} Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom haben jedoch eine schlechte Prognose.¹¹ Jedes Jahr wird bei mehr als 232 000 Menschen weltweit ein Melanom diagnostiziert,¹⁵ und über 55 000 Menschen auf der ganzen Welt sterben jährlich an melanozytärem Hautkrebs.¹⁵ In den letzten Jahren gab es erhebliche Fortschritte bei der Behandlung des metastasierenden Melanoms, sodass den Patienten mit dieser Erkrankung mehr Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Dennoch bleibt das maligne Melanom nach wie vor ein

ernstes Gesundheitsproblem mit hohem medizinischem Bedarf und kontinuierlich steigender Inzidenz in den vergangenen 30 Jahren.¹⁶

Über Roche und Hautkrebs

Roche erforscht seit fast zwanzig Jahren neue Medikamente gegen Hautkrebs. In den letzten fünf Jahren hat Roche zwei neue Medikamente für Patienten mit potenziell entstellenden oder tödlich verlaufenden Formen von Hautkrebs auf den Markt gebracht. Die beiden zugelassenen Medikamente Erivedge und Zelboraf, die ersten Vertreter einer völlig neuen Wirkstoffklasse, haben die Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen Stadien der häufigsten und schwersten Formen von Hautkrebs wesentlich verbessert. Zelboraf war das erste oral anwendbare zielgerichtete Medikament, das zusammen mit einem diagnostischen Begleitest zugelassen wurde. Erivedge ist der erste Hedgehog-Signalweg-Inhibitor und das allererste Medikament, das für fortgeschrittene Stadien des Basalzellkarzinoms, der häufigsten Form von Hautkrebs, zugelassen wurde. Roche prüft Zelboraf, Erivedge und Cobimetinib weiterhin zur Monotherapie und in Kombination mit anderen Prüfmedikamenten, wie z.B. Krebsimmuntherapeutika, bei verschiedenen Krebsarten und Erkrankungen.

Über Roche

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ist eines der führenden Unternehmen im forschungsorientierten Gesundheitswesen. Es vereint die Stärken der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostics und entwickelt als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen differenzierte Medikamente für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Neurowissenschaften. Roche ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von Produkten der *In-vitro*-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern, sind Ziel der Personalisierten Medizin, eines zentralen strategischen Ansatzes von Roche. Seit der Gründung des Unternehmens im Jahr 1896 hat Roche über einen Zeitraum von mehr als hundert Jahren wichtige Beiträge zur Gesundheit in der Welt geleistet. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation stehen 28 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Chemotherapeutika.

Die Roche-Gruppe beschäftigte 2014 weltweit über 88 500 Mitarbeitende, investierte 8,9 Milliarden Schweizer Franken in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von 47,5 Milliarden Schweizer Franken. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan. Weitere Informationen finden Sie unter www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Medienstelle Roche-Gruppe

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

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

Weitere Informationen

- Roche in der Onkologie: www.roche.com/media/media_backgrounder/media_oncology.htm

Literatur

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.