

Kombination aus Prüfmedikament Cobimetinib plus Zelboraf (Vemurafenib) von Roche zeigt signifikanten Nutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zu Zelboraf allein

- Cobimetinib plus Zelboraf konnte das Risiko einer Verschlechterung der Krankheit um die Hälfte senken im Vergleich zu Zelboraf allein
- Ergebnisse der Phase-III-Studie coBRIM werden heute am Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 im Rahmen des Presidential Symposium vorgestellt und im New England Journal of Medicine publiziert
- Roche hat in der EU ein Zulassungsgesuch für die kombinierte Anwendung zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom eingereicht

Basel, Schweiz (29. September 2014) - Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) hat heute positive Daten aus der coBRIM-Phase-III-Studie bekannt gegeben. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit zuvor unbehandeltem BRAF-V600-Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom, die den MEK-Hemmer Cobimetinib plus Zelboraf (Vemurafenib) erhielten, signifikant länger lebten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder Eintritt des Todes (progressionsfreies Überleben) im Vergleich zu einer Therapie mit Zelboraf allein.¹

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Gruppe mit der Kombination Cobimetinib plus Zelboraf betrug 9,9 Monate gegenüber 6,2 Monaten in der Gruppe mit Zelboraf allein (Risikoverhältnis [HR] 0,51, 95-Prozent-Konfidenzintervall [CI] 0,39-0,68; $p < 0,0001$). Dies zeigt, dass die Kombinationstherapie das Risiko einer Verschlechterung der Krankheit um die Hälfte zu senken vermochte (49 Prozent). Die objektive Ansprechrate war bei den Patienten mit der Kombinationstherapie höher als in der Kontrollgruppe (68 vs. 45 Prozent, $p < 0,0001$). Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit liegen derzeit noch nicht vor. Das Sicherheitsprofil stimmte mit demjenigen aus einer früheren Studie zur Kombinationsbehandlung überein. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen in der Gruppe mit der Kombinationstherapie gehörten Durchfall, Übelkeit, Hautausschlag, Lichtempfindlichkeit und Laboranomalien.¹

«Wir kombinierten Cobimetinib und Zelboraf in dieser Studie, um einen für das Krebswachstum wichtigen Signalweg gezielter hemmen zu können, mit der Absicht, auf diese Weise die klinischen Ergebnisse zu verbessern», erklärt Sandra Horning, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung. «Die coBRIM-Resultate sind äusserst viel versprechend, da sie das Potenzial der Kombinationsbehandlung als neue Therapieoption für Patienten mit BRAF-Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom unterstützen.»

Die neuesten coBRIM-Daten werden heute am ESMO-Kongress 2014 im Rahmen des Presidential Symposium von Grant McArthur, Professor am Peter MacCallum Cancer Centre in Australien (Abstract #LBA5_PR, Montag, 29. September 2014, 16.00 bis 17.20 Uhr, MESZ) präsentiert und sind auch Teil des offiziellen Medienprogramms. Ausserdem wurde die Studie heute online im New England Journal of Medicine publiziert.¹

Roche hat die coBRIM-Daten bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht, das Zulassungsgesuch bei der amerikanischen Gesundheitsbehörde soll später im Jahr erfolgen.

Über die coBRIM-Studie

CoBRIM ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Cobimetinib (einmal täglich 60 mg) in Kombination mit Zelboraf (zweimal täglich 960 mg) gegenüber der gleichen Dosis Zelboraf allein. An der Studie nahmen 495 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Melanom teil, das unter Verwendung des cobas 4800 BRAF Mutationstests nachgewiesen wurde. Die zuvor unbehandelten Patienten wurden randomisiert und erhielten Zelboraf täglich im Rahmen eines 28-Tage-Zyklus in Kombination mit entweder Cobimetinib oder Placebo an den Tagen 1–21. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten nicht annehmbarer Nebenwirkungen oder bis zum Rückzug der Patienteneinwilligung fortgesetzt.¹

Primärer Endpunkt der Studie war das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben. Das durch ein unabhängiges Gremium beurteilte mediane progressionsfreie Überleben, ein sekundärer Endpunkt, betrug 11,3 Monate in der Gruppe mit Kombinationstherapie, im Vergleich zu 6,0 Monate in der Kontrollgruppe (HR=0,60, 95-Prozent-CI 0,45–0,79, $p < 0,0003$). Zu den weiteren sekundären Endpunkten gehörten: objektive Ansprechrate, Gesamtüberleben, Ansprechdauer, beurteilt sowie weitere Messgrößen in Bezug auf Sicherheit, Pharmakokinetik und Lebensqualität. Die Studienergebnisse waren über alle vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent.¹

Insgesamt war die Häufigkeit von Nebenwirkungen Grad 3 oder mehr in der Kombinationsgruppe höher (65 vs. 59 Prozent), wobei fast die Hälfte abnorm veränderten Laborwerten zuzuschreiben ist. Zu den häufigen Nebenwirkungen (bei mehr als 20 Prozent), die in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Gruppe mit Zelboraf vermehrt auftraten (alle Grade), gehörten Durchfall (57 vs. 28 Prozent), Übelkeit (39 vs. 24 Prozent), Lichtempfindlichkeit (28 vs. 16 Prozent), abnorme Leberwerte (erhöhte Alanin-Aminotransferase [24 vs. 18 Prozent], erhöhte Aspartat-Aminotransferase [22 vs. 13 Prozent]), erhöhte Creatin-Phosphokinase (ein aus Muskeln freigesetztes Enzym, 30 vs. 3 Prozent) und Erbrechen (21 vs. 12 Prozent). Zu den häufigen Nebenwirkungen, die in der Kombinationsgruppe weniger oft beobachtet wurden, gehörten Haarausfall (14 vs. 29 Prozent), Verdickung der äusseren Hautschicht (10 vs. 29 Prozent) und Gelenkschmerzen (33 vs. 40 Prozent). In den meisten dieser Fälle war der Schweregrad der Nebenwirkung Grad 1 oder 2.¹

Zu den anderen Nebenwirkungen, die in der Kombinationsgruppe weniger häufig auftraten, gehörten Plattenepithelzellkarzinom (3 vs. 11 Prozent, alle Grade) und Keratoakanthom (<1 vs. 8 Prozent, alle Grade). Seröse Retinopathien (Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut) wurden in der

Kombinationsgruppe häufiger beobachtet (20 vs. <1 Prozent), wobei die meisten dieser Fälle entweder Grad 1 oder 2 oder vorübergehender Natur waren. Spezifische unerwünschte Wirkungen, die zu einem Therapierückzug führten, waren in beiden Studiengruppen vergleichbar, dies gilt auch für das Absetzen der Therapie insgesamt (12 vs. 13 Prozent).¹

Über das Melanom

Das maligne Melanom ist zwar seltener, aber aggressiver und bösartiger als andere Formen von Hautkrebs.^{2,3} Bei ungefähr der Hälfte aller Melanome findet sich die BRAF-Mutation.⁴ Wenn ein Melanom frühzeitig diagnostiziert wird, ist es im Allgemeinen gut heilbar.^{5,6} Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom haben jedoch eine schlechte Prognose.³ Jedes Jahr wird bei mehr als 232 000 Menschen weltweit ein Melanom diagnostiziert,⁷ und über 70 000 Menschen auf der ganzen Welt sterben jährlich an einem malignen Melanom oder einem Nicht-Melanom-Hautkrebs.⁸ In den letzten Jahren gab es erhebliche Fortschritte in der Behandlung des metastasierenden Melanoms, und den Patienten mit dieser Krankheit stehen mehr Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dennoch bleibt das maligne Melanom nach wie vor ein ernstes Gesundheitsproblem mit hohem medizinischem Handlungsbedarf und einer kontinuierlich steigenden Inzidenz in den vergangenen 30 Jahren.⁹

Über die Kombination Cobimetinib plus Zelboraf

Cobimetinib unterdrückt selektiv die Aktivität von MEK,¹⁰ einem von mehreren Zellproteinen eines Signalwegs, der die Teilung und das Überleben der Zelle regulieren hilft.¹¹ Cobimetinib bindet an MEK, während Zelboraf an das mutierte BRAF-Protein desselben Signalwegs bindet, um die überaktive Signalgebung, die zum Tumorwachstum führen kann, zu unterdrücken.^{12,13}

Über Cobimetinib

Cobimetinib (GDC-0973, XL518) wurde von Exelixis Inc. entdeckt und wird in Zusammenarbeit mit Exelixis entwickelt. Cobimetinib wird auch in Kombination mit anderen Prüfmedikamenten, darunter ein Immuntherapeutikum, zur Behandlung von verschiedenen Krebsarten wie nichtkleinzelliger Lungenkrebs und Dickdarm-/Enddarmkrebs untersucht.

Über Zelboraf

Zelboraf war das erste Medikament für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem inoperablem oder metastasierendem Melanom. Diese Mutation wird mit einem validierten Test wie dem cobas 4800 BRAF Mutationstest nachgewiesen. Zelboraf ist nicht für die Behandlung von Patienten mit einem BRAF-Wildtyp-Melanom angezeigt.¹⁴ Es ist inzwischen in mehr als 80 Ländern zugelassen, und bis heute sind weltweit über 11 000 Patienten mit dem Medikament behandelt worden. Zelboraf wurde gemeinsam von Roche und Plexxikon, heute einem Unternehmen der Daiichi Sankyo Gruppe, im Rahmen einer im Jahr 2006 abgeschlossenen Lizenz- und Kooperationsvereinbarung entwickelt.

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, einem zentralen strategischen Ansatz 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 24 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Chemotherapeutika.

Die Roche-Gruppe beschäftigte 2013 weltweit über 85 000 Mitarbeitende, investierte 8,7 Milliarden Schweizer Franken in die Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von 46,8 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.

Literatur

1. Larkin J, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; [accepted for publication].
2. Algazi AP, et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2010;2:197-211.
3. Finn L, et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med*. 2012;10:23.
4. Ascierto PA, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012;10:85.
5. Leong SP. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:453-6.
6. Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:570-4.
7. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Last accessed March 2014
8. American Academy of Dermatology. Skin cancer. Available at: <http://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/conditions/skin-cancer> Last accessed September 2014.
9. Bataille V. Risk factors for melanoma development. *Expert Rev Dermatol*. 2009;4:533-9.
10. 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.
11. Khavari TA, et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. *Cell Cycle*. 2007;6:2928-31.
12. 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.
13. Haferkamp S, et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1601-9.
14. Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: <http://www.ema.europa.eu> Last accessed September 2014.

Quelle: Roche Pharma, 29.09.2014 (tB).