

Resultados del ensayo clínico: resumen para legos en la materia

Un estudio para observar lo seguras que fueron las diferentes dosis de atezolizumab para los pacientes y cómo se procesó este medicamento a través del cuerpo

Consulte el final del resumen para ver el título completo del estudio.

Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico; nos referiremos al ensayo clínico como a un “estudio” en este documento.

Este resumen está escrito para:

- Miembros del público
- Pacientes que participaron en el estudio

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de la redacción.

El estudio comenzó en junio de 2011 y finalizó en septiembre de 2018. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Ningún estudio por sí solo puede desvelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Muchos pacientes se ofrecen voluntarios para participar en varios estudios para ayudarnos a descubrir todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden diferir de otros estudios con el mismo medicamento.

No debe tomar decisiones basadas en este resumen.
Hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en este estudio?
3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?
7. ¿Hay otros estudios planeados?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a recopilar información sobre el medicamento del estudio y también a responder preguntas importantes sobre el cáncer en diferentes partes del cuerpo.

Información general sobre este estudio

Este estudio se realizó para averiguar cuál era la dosis segura para un nuevo medicamento contra el cáncer.

- En este estudio, los pacientes recibieron un nuevo medicamento llamado atezolizumab: diferentes pacientes recibieron distintas cantidades del medicamento.
- Los investigadores querían saber qué dosis o qué cantidad de medicamento era segura para introducir en el cuerpo de los pacientes por vía intravenosa (IV).
- Los investigadores también querían saber qué ocurría con el medicamento en el organismo y si el medicamento tenía algún efecto sobre el cáncer.
- En este estudio se incluyó a 660 pacientes en 4 países.
- El principal descubrimiento fue que este medicamento (atezolizumab) era seguro para los pacientes con todas las diferentes dosis probadas.
- Alrededor del 46 % de los pacientes (46 de cada 100 personas) que tomaron atezolizumab tuvieron efectos secundarios graves.
- Los investigadores analizaron todas las dosis y escogieron una dosis única que pensaron que sería útil estudiar en futuros estudios.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

Existen varios tipos diferentes de células sanguíneas que conforman juntos el sistema inmunitario. El propósito del sistema inmunitario en el cuerpo humano es combatir enfermedades. La función de algunas células sanguíneas es dar la alarma cuando detectan la presencia de algo que no es normal. Otras células sanguíneas responden a la alarma y comienzan el proceso de defensa del cuerpo.

Existen diferentes proteínas que pueden ser liberadas por determinadas células sanguíneas para comunicarse con otras células sanguíneas. Podemos hacer referencia a las células que liberan las proteínas como “células de señalización”. A continuación, otro tipo de células sanguíneas, llamémoslas “células de respuesta”, detectan las proteínas liberadas.

Las células de señalización pueden comunicarse con las células de respuesta utilizando tipos específicos de proteínas. El tipo de proteína que liberan las células de señalización dirige la respuesta de las células de respuesta. De esta manera, las células de señalización pueden afectar a la forma en que las células de respuesta se comportan en el sistema inmunitario.

Hablemos de un grupo de células en particular, llamado “**linfocitos T**”. Los linfocitos T son un tipo de células sanguíneas que pueden liberar moléculas de señalización para comunicarse con otras células. También pueden responder a las señales. Una forma de responder de los linfocitos T es la siguiente:

- La **PD-L1** es una proteína de señalización que pueden detectar los linfocitos T.
- **PD-1** es una estructura en los linfocitos T utilizada para detectar PD-L1.

Cuando la proteína de señalización PD-L1 está ligada a la estructura de acoplamiento PD-1 en los linfocitos T, esto es lo que sucede:

- Los linfocitos T no pueden multiplicarse para fabricar más células T.
- Los linfocitos T no pueden fabricar otras proteínas de señalización para comunicarse con células del sistema inmunitario.
- Los linfocitos T no pueden matar células causantes de enfermedades, como las células cancerosas.

La PD-L1 básicamente les dice a los linfocitos T que dejen de funcionar. Esto es importante porque su sistema inmunitario necesita pararse después de haber luchado contra infecciones y otras enfermedades.

Lamentablemente, las células cancerosas pueden producir PD-L1 y engañar al sistema inmunitario. La PD-L1 producida por las células cancerosas se une a la estructura de acoplamiento PD-1 en los linfocitos T. De esta forma, las células cancerosas pueden evitar que los linfocitos T se multipliquen, se comuniquen con otras células inmunitarias y maten las células cancerosas. Al utilizar las mismas proteínas de señalización que las del sistema inmunitario, las células cancerosas pueden hacer que las células sanguíneas que luchan contra el cáncer dejen en paz a las células cancerosas.

Dado que los científicos han encontrado PD-L1 en muchos tipos diferentes de cáncer, la PD-L1 puede ser un buen objetivo para diseñar un medicamento para luchar contra diferentes tipos de cáncer. Si un medicamento pudiera bloquear la unión de las proteínas

PD-L1 fabricadas por las células cancerosas a la estructura de acoplamiento PD-1 en los linfocitos T, entonces los linfocitos T podrían todavía matar células cancerosas.

Este estudio se realizó para comprobar si un fármaco que bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 puede ser un medicamento de utilidad contra el cáncer.

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

El atezolizumab es un nuevo medicamento diseñado para funcionar sobre el sistema inmunitario, este tipo de medicamento se conoce como **inmunoterapia**. Existen diferentes tipos de inmunoterapias y el atezolizumab es una **inmunoterapia de anticuerpos**.

- Los anticuerpos son proteínas que solo se unen a un objetivo. El atezolizumab se diseñó para unirse únicamente a PD-L1.
- Al unirse a la PD-L1 producida por células cancerosas en el cuerpo humano, el atezolizumab podría prevenir la interacción entre PD-L1 y PD-1 en las células T.
- Si la PD-1 de los linfocitos T permanece desocupada, las células T lucharán activamente contra las células cancerosas y harán que no dejen de responder.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Los investigadores llevaron a cabo este estudio para comparar diferentes dosis del nuevo medicamento que se administraron a los pacientes una vez cada 3 semanas mediante infusión IV venosas.
- Los investigadores querían averiguar cuántas personas tuvieron efectos secundarios para cada dosis después de recibir el medicamento durante este estudio.

Las preguntas principales que los investigadores querían responder eran:

1. ¿Qué dosis de atezolizumab podrían considerarse seguras para los pacientes?
2. ¿Cuál fue la dosis más alta de atezolizumab que podría tolerarse?
3. ¿Hubo algún efecto secundario que limitara la cantidad de medicamento que debería recibir un paciente?
4. Basándose en los resultados de este estudio, ¿qué dosis de atezolizumab recomiendan los investigadores administrar a los pacientes en futuros estudios?

Otras preguntas principales que los investigadores querían responder eran:

5. ¿Qué ocurría con el atezolizumab en el organismo cuando los pacientes tomaban este medicamento?
6. ¿Provoca el atezolizumab alguna reacción en el sistema inmunitario?
7. ¿Tiene el atezolizumab algún efecto sobre el cáncer?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Este fue un estudio en "**Fase I**", lo que significa que fue uno de los primeros estudios de atezolizumab. De hecho, esta fue la primera vez que se administró este medicamento a pacientes.

Se consideró este estudio “**abierto**” porque médicos y pacientes sabían qué medicamento estaban recibiendo los pacientes y en qué dosis.

El diseño del estudio se denominó de “**escalada de dosis**”, lo que significa que los pacientes nuevos siguieron recibiendo dosis mayores del medicamento. El primer grupo de pacientes recibió la dosis más baja y fue observado por los investigadores. Después de esto, se administró a los nuevos grupos de pacientes una dosis ligeramente mayor del medicamento, pero solo si los grupos anteriores de pacientes no enfermaron por el medicamento. Esto significa que si los pacientes presentaron determinados efectos secundarios después de tomar el medicamento, los investigadores no proporcionaron a los nuevos pacientes una dosis más alta.

Durante la escalada de dosis, los pacientes recibieron dosis diferentes de atezolizumab. Los investigadores estudiaron los resultados de las diferentes dosis y luego se decidieron por una dosis única que pensaron que era útil. Después de esto, se inscribió a los pacientes en el grupo de “**expansión de dosis**” para estudiar una dosis única de atezolizumab. Esto permitió a los investigadores estudiar una dosis concreta de este medicamento en un mayor número de pacientes.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio comenzó en junio de 2011 y finalizó en septiembre de 2018. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

El estudio tuvo lugar en 16 centros de Estados Unidos, 3 centros de Francia, 1 centro de Gran Bretaña y 1 centro de España.

2. ¿Quién participó en este estudio?

Hubo **660 pacientes** que participaron en este estudio. De ellos, 658 pacientes proporcionaron resultados sobre la seguridad del medicamento y 652 pacientes proporcionaron resultados sobre si el medicamento era eficaz para los pacientes con cáncer.

- El paciente más joven tenía 20 años, mientras que el paciente más mayor tenía 89 años. La mayoría de los pacientes (53 %) tenían entre 40 y 64 años de edad.
- La mayoría de los pacientes (77 %) eran de raza blanca. Un poco más de la mitad de los pacientes (53 %) eran hombres y algo menos de la mitad de los pacientes (47 %) eran mujeres.
- Podían participar en este estudio pacientes con distintos tipos de cáncer, pero solo si los médicos pensaban que no había otro medicamento que pudiera serles útil.
- Los pacientes presentaban cáncer metastásico, es decir, su cáncer se había extendido a otras partes del cuerpo. También participaron en este estudio pacientes con cánceres hematológicos avanzados.

Los pacientes podían participar en este estudio si:

- tenían más de 18 años;
- tenían tejido canceroso (muestras de biopsia) disponible;

- estaban lo bastante sanos como para estar en el estudio, con hígado, riñón y sistema sanguíneo en funcionamiento.

Los pacientes que se incorporaron al estudio más tarde y estaban en los grupos de ampliación de la dosis tenían que aceptar proporcionar muestras de biopsia en diferentes momentos durante el estudio.

Los pacientes no podían participar en el estudio si:

- habían recibido otro tipo de tratamiento contra el cáncer en las 3 últimas semanas antes del inicio de este estudio;
- padecían determinadas enfermedades sanguíneas, cerebrales o autoinmunitarias;
- las madres que estaban en periodo de lactancia o mujeres embarazadas no podían participar en el estudio.

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

Los pacientes se incorporaron al estudio en diferentes momentos a partir de 2011.

- Durante el estudio, los pacientes recibieron atezolizumab por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.
- Se estudió una dosis a la vez en un grupo de pacientes antes de que el siguiente grupo de pacientes se incorporara al estudio con la siguiente dosis más alta.
- Los pacientes que se incorporaron al estudio antes recibieron dosis más bajas del medicamento, mientras que los pacientes que se incorporaron posteriormente recibieron dosis más altas.
- Se permitió que los pacientes abandonaran el estudio en cualquier momento si decidían hacerlo o si sus médicos pensaban que esa era la decisión correcta.
- Se retiró del estudio a los pacientes si su enfermedad empeoraba.

Dosis del fármaco del estudio

De los 660 pacientes inscritos en este estudio, 658 pacientes recibieron tratamiento con atezolizumab. La mayoría de los pacientes recibieron más de un tratamiento y se administraron hasta 99 tratamientos por paciente.

Los pacientes se unieron a uno de los seis grupos y cada grupo recibió una dosis diferente del medicamento del estudio:

Atezolizumab: dosis de medicamento	Número de pacientes que recibieron esta dosis
1 mg/kg	9
3 mg/kg	3
10 mg/kg	36
15 mg/kg	236
20 mg/kg	146
1200 mg en total independientemente del peso corporal	228

Tiempo en el estudio

La mayoría de los pacientes permanecieron en el estudio durante algo menos de 3 meses, mientras que otros abandonaron el estudio antes o permanecieron más tiempo.

El tiempo más largo del estudio fue de poco más de 6 años.

Qué se hizo en el estudio

Los médicos observaron a los pacientes de forma regular. Los médicos tomaron muestras de los pacientes para análisis de laboratorio y también realizaron pruebas y hablaron con los pacientes para averiguar cómo reaccionaban estos al medicamento. Los médicos tomaron nota de cualquier efecto secundario provocado por el atezolizumab. Si los efectos secundarios eran menores, los médicos facilitaron el tratamiento para esos efectos secundarios. Se les retiró a los pacientes el tratamiento farmacológico cuando los efectos secundarios fueron graves.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿Qué dosis de atezolizumab podrían considerarse seguras para los pacientes?

Los investigadores analizaron seis dosis diferentes de atezolizumab. Este estudio mostró que todas las dosis eran seguras para los pacientes y que los efectos secundarios podían ser manejados por médicos.

Pregunta 2: ¿Cuál fue la dosis más alta de atezolizumab que podría tolerarse?

Durante la escalada de dosis, la dosis más alta fue de 20 mg/kg. Los investigadores no sobrepasaron esta dosis, por lo que no hallaron la dosis más alta que los pacientes no deberían superar.

Pregunta 3: ¿Hubo algún efecto secundario que limitara la cantidad de medicamento que debería recibir un paciente?

Los investigadores no encontraron ningún efecto secundario que limitaran la administración de atezolizumab a los pacientes a las dosis analizadas.

Pregunta 4: Basándose en los resultados de este estudio, ¿qué dosis de atezolizumab recomiendan los investigadores administrar a los pacientes en futuros estudios?

Basándose en los resultados de 1-20 mg/kg analizados durante la escalada de dosis, los investigadores se decidieron por una dosis fija de 1200 mg administrados por vía intravenosa una vez cada 3 semanas para futuros estudios. Por lo tanto, los pacientes que se incorporaron al estudio más tarde fueron asignados a la parte de ampliación de la dosis del estudio y recibieron atezolizumab a la dosis recomendada de 1200 mg administrada por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

Pregunta 5: ¿Qué ocurría con el atezolizumab en el organismo cuando los pacientes tomaban este medicamento?

Los pacientes recibían el tratamiento una vez cada 3 semanas. Los investigadores descubrieron que el atezolizumab permanecía en el organismo durante un periodo de 3 semanas.

Pregunta 6: ¿Provoca el atezolizumab alguna reacción en el sistema inmunitario?

Al inicio del estudio, los investigadores descubrieron que el 3 % de los pacientes (3 de cada 100 pacientes) presentaban sistemas inmunitarios que reaccionaban frente al atezolizumab. Estos pacientes presentaban anticuerpos antifármaco (AAF) en sus sistemas inmunitarios. Los AAF podrían eliminar el atezolizumab del organismo, reduciendo así la eficacia de este medicamento.

Después de tomar el medicamento, el 28 % de los pacientes (28 de cada 100 pacientes) se volvieron positivos para AAF.

Sin embargo, los investigadores descubrieron que la cantidad de atezolizumab eliminada por los AAF en el sistema inmunitario era muy pequeña. De hecho, cuando los pacientes recibieron dosis de 10 mg/kg y mayores, la cantidad eliminada fue despreciable.

Pregunta 7: ¿Atezolizumab tiene algún efecto sobre el cáncer?

Los investigadores trataron de determinar si había algún efecto de este medicamento sobre el cáncer en los pacientes del estudio. Descubrieron que algunos tipos de cáncer presentaron mejoras en respuesta al atezolizumab, mientras que otros cánceres no respondieron.

Tipo de cáncer	Número de pacientes evaluados	Cuántos pacientes presentaron mejoras	Cuántos meses duraron las mejoras
Cáncer de mama (HR+)	20	0	0
Cáncer de vejiga	95	25	22
Cáncer de cabeza y cuello	32	7	7
Cáncer de piel	43	13	62
Cáncer de pulmón	89	20	16
Cáncer de próstata	25	1	1
Cáncer de riñón	72	10	13
Cáncer de mama (triple negativo)	115	11	21
Tipos de cáncer en los que se inscribió a menos de 20 pacientes	140	6	8

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios (también conocidos como “reacciones adversas”) son problemas médicos no deseados (como, por ejemplo, dolor de cabeza) que ocurren durante el

estudio.

- Se notificaron todos los efectos secundarios que se produjeron durante el estudio.
- No todos los efectos secundarios fueron provocados por el medicamento del estudio.
- Ningún participante de este estudio presentó todos los efectos secundarios.
- Algunos pacientes presentaron algunos de los efectos secundarios.

Los efectos secundarios graves y frecuentes se enumeran en las secciones siguientes.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera “grave” si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos. Durante este estudio, el 46 % de los pacientes (46 de cada 100 pacientes) notificaron padecer un efecto secundario grave. Aunque hubo varios efectos graves, los más frecuentes (o los que más se produjeron) se enumeran a continuación.

Efectos secundarios graves	¿Cuántos pacientes de cada 100 presentaron este efecto secundario?
Falta de aliento	4
Fiebre	3
Infección que afecta al riñón, la vejiga o los conductos por los que la gente elimina agua del cuerpo (ITU)	2
Dolor en la zona del estómago	2
Neumonía	2
Líquido alrededor de los pulmones	2
Infección justo por debajo de la piel (celulitis)	2
Falta de agua suficiente en el cuerpo (deshidratación)	2
Cansancio	2
Concentración de oxígeno en sangre inferior a la normal	2
Niveles bajos de glóbulos rojos	1
Reacción grave a una infección a veces llamada “envenenamiento de la sangre” o “sepsis”	1
Dolor de espalda	1
Daño en el riñón	1
Cambios generales en la función cerebral	1
Coágulo de sangre en los pulmones	1

Muertes

Un total de 13 pacientes de 660 fallecieron durante el estudio debido a efectos secundarios.

- Dos pacientes murieron como resultado de infecciones (sepsis) y otros dos pacientes murieron debido a ataques cardíacos.
- Un total de 9 pacientes (un paciente por cada una) murieron debido a las causas siguientes:
 - 1) Muerte sin causa notificada
 - 2) Insuficiencia hepática
 - 3) Coágulo de sangre en el hígado
 - 4) Acumulación de pus en el cuerpo (empiema)
 - 5) Neumonía
 - 6) Lesión de cabeza
 - 7) Sobredosis
 - 8) Tensión arterial alta que afecta a los pulmones (hipertensión pulmonar)
 - 9) Suministro insuficiente de oxígeno al cuerpo (insuficiencia respiratoria)

Entre las 13 muertes, los investigadores consideraron que la muerte debida a insuficiencia hepática y la muerte debida a la tensión arterial elevada que afectaba a los pulmones estuvieron relacionadas con el tratamiento con atezolizumab.

Cambios en el tratamiento debido a efectos secundarios

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar su medicamento debido a los efectos secundarios:

- De cada 100 pacientes, 5 interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios.
- De cada 100 pacientes, 28 interrumpieron el tratamiento durante un tiempo debido a efectos secundarios y luego lo reanudaron.

Efectos secundarios más frecuentes

Durante este estudio, alrededor de 99 de cada 100 pacientes (99 %) presentaron un efecto secundario que no se consideró grave.

Se notificaron varios efectos secundarios, pero este resumen solo enumera los más frecuentes que ocurrieron a más de 20 de cada 100 pacientes.

Efectos secundarios más frecuentes	¿Cuántos pacientes de cada 100 presentaron este efecto secundario?
Cansancio	42
Sensación de mareo (náuseas)	30
Falta de apetito	27
Diarrea	23
Estreñimiento	23
Falta de aliento	23
Fiebre	22
Tos	22
Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)	21
Estar mareado (vómitos)	21

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios (no mostrados en las secciones anteriores) en los sitios web que aparecen al final de este resumen; consulte la sección 8.

6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?

Los resultados presentados aquí proceden de un único estudio de 660 pacientes con distintos tipos de cáncer. Estos resultados ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre el atezolizumab:

- Qué dosis de este medicamento puede utilizarse de forma segura en futuros estudios
- Qué tipos de cáncer tienen más probabilidades de responder a este tratamiento

Ningún estudio por sí solo puede desvelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Los resultados de este estudio pueden diferir de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen: hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

7. ¿Hay otros estudios planeados?

Se están llevando a cabo varios estudios con pacientes con distintos tipos de cáncer y que reciben atezolizumab. Algunos estudios tratan de combinar el atezolizumab con otros medicamentos contra el cáncer.

Los estudios clínicos de atezolizumab se pueden encontrar en:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=atezolizumab&cntry=&state=&city=&dist=>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=atezolizumab>

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375842>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001422-23/GB>
- <https://forpatients.roche.com/en/search.html?query=atezolizumab>

¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Póngase en contacto con un representante en su oficina local de Roche.

Si participó en este estudio y tiene preguntas sobre los resultados:

- Hable con el personal o el médico del estudio en el hospital o la clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico encargado de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

Este estudio fue organizado y pagado por Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE. UU. Genentech forma parte de F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede central en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otra información identificativa

El título completo de este estudio es: “Estudio en fase I, abierto, de escalada de dosis sobre la seguridad y farmacocinética de atezolizumab (MPDL3280A) administrado por vía intravenosa como agente único a pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos o neoplasias malignas hematológicas”.

- El número de protocolo de este estudio es: GO27831.
- El identificador de Clinicaltrials.gov para este estudio es: NCT01375842.
- El número de protocolo de este estudio es: 2011-001422-23.