

## Resultados del ensayo clínico: resumen para legos

### Estudio de cobimetinib con atezolizumab en pacientes con melanoma con *BRAF*<sup>V600</sup> de tipo natural cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con anti-PD-1: resumen de las cohortes A y B del ensayo clínico

**Título del estudio en ClinicalTrials.gov: Un estudio de fase Ib para evaluar el uso de atezolizumab más cobimetinib en pacientes con melanoma con *BRAF*<sup>V600</sup> de tipo salvaje avanzado que hayan experimentado progresión durante o después del tratamiento con anti-pd-1 y atezolizumab en monoterapia en pacientes con melanoma con *BRAF*<sup>V600</sup> de tipo salvaje avanzado no tratado previamente**

#### Información sobre este resumen

Este resumen del ensayo clínico en fase Ib (NCT03178851) se ha elaborado para proporcionar a los participantes en el estudio y al público en general información sobre por qué se llevó a cabo el estudio y sobre los principales resultados obtenidos hasta la fecha.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción (abril de 2020). Es posible que en la actualidad se tenga más información al respecto.

Las personas que participaron en el estudio recibieron diferentes tratamientos en diferentes grupos; estos diferentes grupos se denominaron «cohortes». Este resumen se centra en los participantes incluidos en las cohortes A y B del ensayo. Los participantes de la cohorte C recibieron tratamientos del estudio diferentes, por lo que se ha redactado un resumen distinto para ellos. El estudio empezó en junio de 2017 y se espera que finalice en diciembre de 2020.

Ningún estudio por sí solo puede explicarlo todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Para averiguar todo lo que necesitamos saber, es necesaria la participación de muchas personas en muchos estudios. Es más, los resultados de este estudio podrían ser distintos de los de otros estudios que se hayan llevado a cabo con el mismo medicamento.

Por ello, no debería tomar decisiones a partir de este resumen únicamente; así pues, hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

#### Índice del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿De qué manera ha contribuido este estudio a la investigación?
7. ¿Se han planificado ya otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

#### Desde aquí, damos las gracias a las personas que participaron en este estudio.

Los participantes en el estudio han ayudado a los investigadores a responder a importantes preguntas sobre un tipo de cáncer de piel llamado «melanoma» y a obtener más información sobre el medicamento del estudio.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, el promotor de este estudio, desea dar las gracias a los participantes por su contribución. Si tiene alguna pregunta sobre las opciones de tratamiento en su país, hable con su médico.

## Información importante sobre este estudio

- Este estudio evaluó los efectos y la seguridad de la combinación de atezolizumab y cobimetinib en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural (no mutado) cuyo cáncer empeoró después del tratamiento con anti-PD-1.
- En este estudio, los pacientes recibieron un medicamento del estudio llamado «atezolizumab» junto con otro medicamento llamado «cobimetinib». La diferencia entre las cohortes A y B residió en si ambos medicamentos se iniciaron al mismo tiempo o no.
- Estas cohortes del estudio incluyeron a 102 pacientes de Australia, España y los Estados Unidos.
- La principal observación fue que la combinación de atezolizumab y cobimetinib fue «activa» en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural cuyo cáncer empeoró después del tratamiento con anti-PD-1. Esto significa que los fármacos produjeron un efecto en el cáncer de los pacientes.
- Casi todos los pacientes (99 %) experimentaron efectos secundarios de los fármacos del estudio.
- En el momento en que se redacta el presente resumen, el estudio sigue en curso. Se espera que el estudio concluya a finales de 2020.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

El melanoma es un tipo de cáncer de piel. Existen diferentes tipos de melanoma, pero más de la mitad de los casos de melanoma están vinculados a mutaciones del gen *BRAF*. Algunas personas con melanoma tienen genes *BRAF* que no han sufrido mutaciones; se dice que estas personas padecen melanoma con *BRAF* de tipo natural. Conocer las características del cáncer puede ayudar a los médicos a decidir qué tratamientos tienen probabilidades de éxito.

En la actualidad, los pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural reciben medicamentos que potencian el sistema inmunitario del organismo para que este ataque los tumores. Es lo que se denomina inmunoterapia. Sin embargo, estos tratamientos no funcionan en algunos pacientes, y su cáncer empeora durante o después de la inmunoterapia. Para tratar a estos pacientes, se están desarrollando nuevas terapias que combinan dos o más tratamientos.

Este estudio incluyó a pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural, que previamente habían recibido inmunoterapia para tratar el melanoma, pero cuyo cáncer había empeorado.

### ¿Cuáles eran los medicamentos del estudio?

En este estudio se administró a los pacientes un nuevo medicamento de inmunoterapia antineoplásica llamado atezolizumab. El atezolizumab actúa bloqueando una vía llamada PD-1/PD-L1. Esto permite que las células inmunitarias del propio organismo se activen y puedan luchar contra las células cancerosas.

El atezolizumab se estudió en combinación con cobimetinib. El cobimetinib es un tipo de tratamiento contra el cáncer que se dirige a una enzima conocida como MEK, cuyos efectos sobre el cáncer pueden contribuir a que el atezolizumab funcione mejor.

## ¿Qué querían averiguar los investigadores?

---

Los investigadores querían saber si la combinación de atezolizumab + cobimetinib funcionaría para ralentizar el empeoramiento del cáncer o para prolongar la vida del paciente (véase la sección 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»). El estudio también se centraba en la seguridad (los efectos secundarios asociados con un fármaco o tratamiento) de esta combinación de fármacos (véase la sección 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?»).

El objetivo del estudio era observar en qué medida funcionaba la combinación de atezolizumab + cobimetinib como tratamiento para pacientes cuyo cáncer había empeorado después de recibir inmunoterapia para su melanoma. Esto ayudará a decidir si la combinación de atezolizumab + cobimetinib se podría ofrecer como tratamiento y si se debería analizar en ensayos de más envergadura con más pacientes.

Las preguntas principales que los investigadores querían responder fueron las siguientes:

**1. ¿Hasta qué punto funciona la combinación de atezolizumab + cobimetinib para detener el crecimiento del cáncer?**

Los investigadores midieron cómo había cambiado el cáncer durante el tratamiento con los medicamentos. Vigilaron los tumores de los pacientes para ver si mejoraban o empeoraban durante el tratamiento con los medicamentos del estudio.

Calcularon en cuántos pacientes mejoró el cáncer durante este tiempo, incluidas las personas cuyo cáncer desapareció por completo y aquellas cuyo cáncer mejoró un poco. Esto es lo que se conoce como tasa de respuesta global.

También observaron en cuántos pacientes el cáncer no empeoró pero tampoco mejoró. Llevaron la cuenta de los pacientes en los que el cáncer mejoró o permaneció igual. Esto es lo que se denomina tasa de control de la enfermedad.

**2. ¿Cuánto tiempo permaneció el fármaco en el cuerpo? ¿El sistema inmunitario de los pacientes respondió a los fármacos?**

Los investigadores midieron la cantidad de fármaco que seguía en la sangre de los pacientes en distintos momentos y si el organismo de los pacientes estaba luchando contra los fármacos. Esto ayudará a los investigadores a averiguar qué cantidad de fármaco administrar en el futuro y cuándo.

**3. ¿Cuántas personas sufrieron efectos secundarios durante el estudio y cuántos fueron graves?**

Los efectos secundarios son problemas médicos no deseados que se producen durante un estudio. Los investigadores observaron qué efectos secundarios aparecieron y su gravedad para obtener más información acerca de la seguridad de los medicamentos del estudio.

## ¿De qué tipo de estudio se trataba?

---

Se trató de un estudio en «fase Ib». Esto significa que la combinación de atezolizumab y cobimetinib ya se ha probado previamente en personas sanas. En este estudio, ahora los fármacos se están administrando a personas con melanoma avanzado cuyo cáncer ha empeorado con la inmunoterapia previa. Los participantes en las dos cohortes del estudio recibieron los fármacos en diferentes momentos, lo que ayudará a los investigadores a descubrir qué pauta de administración funciona mejor.

Los participantes de la cohorte A empezaron a recibir atezolizumab y cobimetinib al mismo tiempo. Los participantes de la cohorte B empezaron a tomar cobimetinib 2 semanas antes de empezar el atezolizumab.

Se trató de un estudio «abierto» (sin enmascaramiento). Esto significa que los participantes en el estudio y los médicos del estudio sabían qué medicamento del estudio estaban recibiendo los pacientes.

## 2. ¿Quiénes participaron en el estudio?

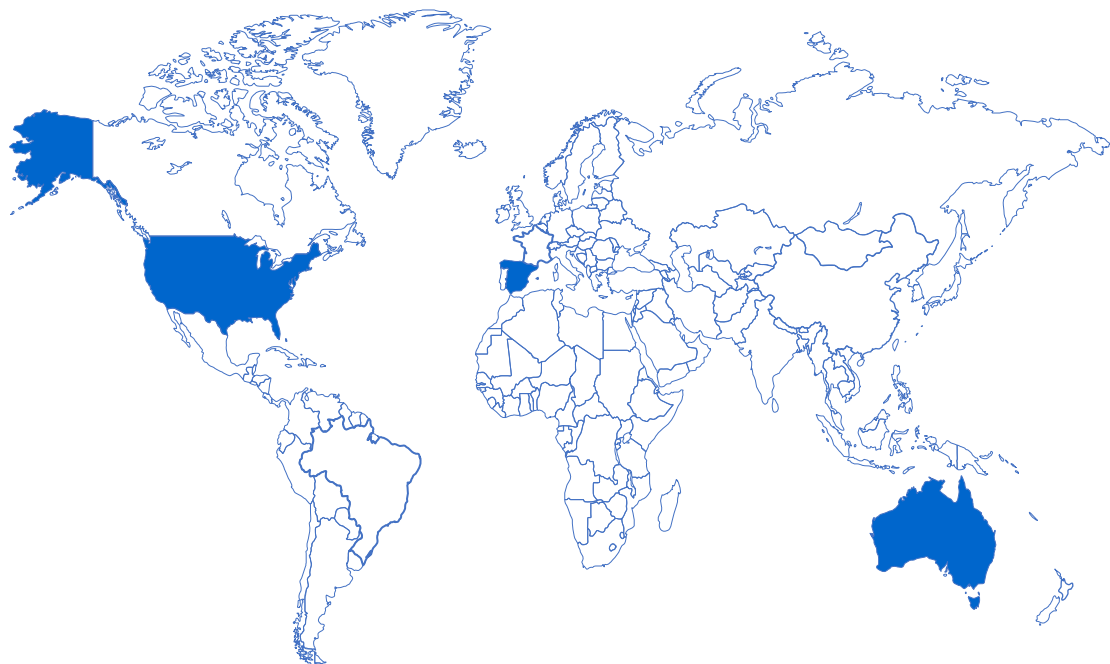
El estudio empezó en junio de 2017 y este resumen incluye el análisis primario, con los resultados obtenidos hasta mayo de 2019. En el momento en que se redacta el presente resumen, el estudio sigue en curso.

Los candidatos podían participar en el estudio si cumplían todas las condiciones siguientes:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de melanoma con *BRAF*<sup>V600</sup> de tipo natural (no mutado).
- Haber recibido inmunoterapia anteriormente (tratamiento con anti-PD-1) y empeoramiento del cáncer durante o después de la inmunoterapia.
- Actividad física plena o con restricción de las actividades físicas vigorosas solamente (ECOG PS 0–1).
- No tener diagnóstico de melanoma ocular, un tipo de cáncer que se desarrolla en el ojo y sus alrededores.
- No haber padecido otro cáncer activo que se haya propagado desde el tumor original en los últimos 3 años.

Las personas que participaron en el estudio tenían una media de edad de 65 años y 7 de cada 10 eran varones.

El estudio se llevó a cabo en 18 centros de Australia, España y los Estados Unidos. En el siguiente mapa aparecen los países en los que se llevó a cabo este estudio.



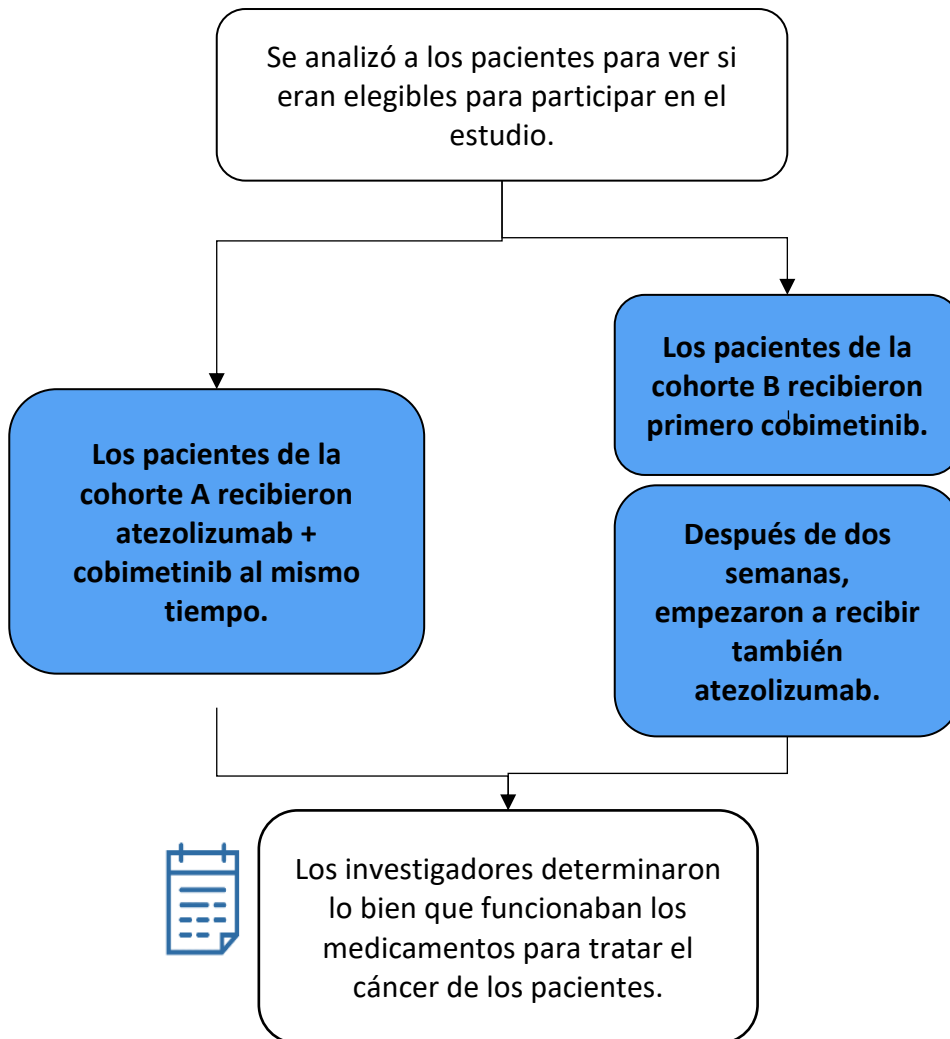
- Australia
- España
- Estados Unidos de América

### 3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Todos los pacientes de las cohortes A y B recibieron atezolizumab + cobimetinib.

- **Cobimetinib:** Cobimetinib en forma de comprimidos de 60 mg tomados por vía oral una vez al día, con una pauta de 21 días de administración/7 días de descanso.
- **Atezolizumab:** Atezolizumab de 840 mg administrado mediante gotero (infusión) en vena una vez cada 2 semanas. Los participantes de la cohorte A empezaron a recibir el atezolizumab al mismo tiempo que el cobimetinib. Los participantes de la cohorte B empezaron a tomar el cobimetinib y luego esperaron 2 semanas antes de empezar a recibir el atezolizumab.

Los pacientes continuaron el tratamiento hasta que el tumor empeoró, sufrieron efectos secundarios inaceptables, murieron, se quedaron embarazadas o se retiraron del estudio. Este estudio sigue en curso, por lo que los pacientes aún están recibiendo tratamiento con los medicamentos del estudio.



## 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

### ¿Hasta qué punto funciona la combinación de atezolizumab + cobimetinib para detener el crecimiento del cáncer?

Los investigadores vigilaron el cáncer de los pacientes para ver si mejoraba o empeoraba durante el tratamiento con los medicamentos del estudio. Determinaron en cuántos casos mejoró el cáncer durante este tiempo. Esto es lo que se conoce como tasa de respuesta global.

De un total de 103 participantes en las cohortes del estudio, el cáncer de 15 pacientes mejoró durante el estudio, por lo que la tasa de respuesta global fue del 15 %. En total, el cáncer de 40 pacientes no empeoró durante el estudio, por lo que la tasa de control de la enfermedad fue del 39 %.

Se observó mejoría del cáncer en 11 de los 92 pacientes de la cohorte A. Esto significa que la tasa de respuesta global de la cohorte A fue del 11 %. Se observó mejoría del cáncer en 4 de los 11 pacientes de la cohorte B. Esto significa que la tasa de respuesta global de la cohorte B fue del 36 %.

En la cohorte A, el cáncer de 34 pacientes no empeoró durante el tratamiento, por lo que la tasa de control de la enfermedad fue del 37 %. En la cohorte B, el cáncer de 6 pacientes no empeoró, por lo que la tasa de control de la enfermedad fue del 55 %.

Estos resultados indican que la combinación de atezolizumab + cobimetinib fue activa en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural cuyo cáncer empeoró con la inmunoterapia previa. Por consiguiente, estos medicamentos se podrían investigar en otros estudio del melanoma.

### ¿Cuánto tiempo permaneció el fármaco en el cuerpo? ¿El sistema inmunitario de los pacientes respondió a los fármacos?

La cantidad de atezolizumab y cobimetinib en la sangre es la misma que en estudios anteriores.

En alrededor de 3 de 10 pacientes, el cuerpo mostró cierta respuesta inmunitaria a los medicamentos. No había suficientes personas en el estudio para determinar si esas respuestas inmunitarias afectaban al funcionamiento de los fármacos. Esto se investigará en futuros estudios de los medicamentos.

## 5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios (en ocasiones llamados reacciones adversas) son problemas médicos no deseados que se producen durante un estudio, que podrían o no estar directamente relacionados con los medicamentos que se analizan en el estudio.

Los efectos secundarios moderados son aquellos que no son potencialmente mortales, pero que hacen que el paciente necesite tratamiento adicional. Los efectos secundarios graves son aquellos que pueden provocar la muerte o precisar o prolongar la hospitalización. Se podría reducir el número y la gravedad de los efectos secundarios, bien reduciendo la dosis del medicamento o bien administrando al paciente nuevos tratamientos.

El estudio analizó la seguridad de atezolizumab + cobimetinib. Para ello, los investigadores determinaron la cantidad y el tipo de los efectos secundarios de todos los participantes en el estudio.

Casi todos los pacientes (99 %) que recibieron atezolizumab + cobimetinib presentaron al menos un efecto secundario.

Un efecto secundario se considera «grave» si es potencialmente mortal, precisa hospitalización o provoca problemas persistentes. En este estudio, 44 de los 103 pacientes sufrieron efectos secundarios graves.

Un paciente presentó un efecto secundario que provocó su muerte. Ninguno de los pacientes del estudio decidió dejar de recibir los medicamentos a causa de los efectos secundarios.

## 6. ¿De qué manera ha contribuido este estudio a la investigación?

La información presentada aquí es una cohorte de estudio formada por 103 pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural cuyo cáncer había empeorado con la inmunoterapia previa. Estos resultados ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre los casos de melanoma y cómo se vinculan con las mutaciones del gen *BRAF*. También ayudan a los investigadores a conocer mejor los efectos de la combinación de atezolizumab y cobimetinib.

Los resultados de este resumen solo son pertinentes para personas con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural cuyo cáncer había empeorado con la inmunoterapia previa.

La combinación de atezolizumab y cobimetinib demostró ser activa en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF* de tipo natural cuyo cáncer había empeorado con la inmunoterapia previa. El cáncer de aproximadamente 1 de cada 6 pacientes mejoró con los medicamentos del estudio, y en alrededor de 4 de cada 10 pacientes el cáncer dejó de empeorar.

Los investigadores estudiaron cuánto tiempo permanecieron los medicamentos en la sangre de los pacientes. Los resultados coincidían con lo esperado, lo que debería ayudar a los investigadores a determinar cuándo administrar los medicamentos a los pacientes. Algunos pacientes presentaron una respuesta inmunitaria al medicamento del estudio. No se pudo evaluar si esto afectaba al funcionamiento de los medicamentos en este estudio debido al escaso número de pacientes implicados. Esta cuestión se sigue investigando.

La seguridad del atezolizumab y cobimetinib fue similar a la de estudios anteriores. Casi todos los pacientes sufrieron efectos secundarios de los medicamentos del estudio, pero la mayoría pudieron afrontarlos. Ningún paciente pidió abandonar el estudio a causa de los efectos secundarios.

Ningún estudio por sí solo puede explicarlo todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Para averiguar todo lo que necesitamos saber, es necesaria la participación de muchas personas en muchos estudios. Es más, los resultados de este estudio podrían ser distintos de los de otros estudios que se hayan llevado a cabo con el mismo medicamento.

- Por ello, no debería tomar decisiones a partir de este resumen únicamente; así pues, hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

## 7. ¿Se han planificado ya otros estudios?

Se están llevando a cabo otros estudios con los que se pretende observar cuáles son los efectos y la seguridad de atezolizumab + cobimetinib.

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en las páginas web que se indican a continuación:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178851>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/cobimetinib--targeted-therapy--plus-atezolizumab--immunotherapy-.html>

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

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y cumplimente el formulario de contacto: <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/cobimetinib--targeted-therapy--plus-atezolizumab--immunotherapy-.html>
- Póngase en contacto con un representante en la oficina local de Roche.

Si participó en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados:

- Hable con su médico del estudio en el hospital o centro clínico del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico que se encargue de su tratamiento.

### **¿Quién ha organizado y pagado este estudio?**

---

La empresa F. Hoffmann–La Roche Ltd, con sede central en Basilea (Suiza), es quien organizó y pagó este estudio.

### **Título completo del estudio y otras informaciones identificativas**

---

El título completo del estudio es el siguiente: estudio en fase Ib que evalúa la combinación de cobimetinib y atezolizumab en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF*<sup>v600</sup> de tipo natural cuyo cáncer ha progresado durante o después del tratamiento con anti-PD-1 y atezolizumab en monoterapia en pacientes con melanoma avanzado con *BRAF*<sup>v600</sup> de tipo natural no tratado con anterioridad.

- El número de protocolo de este estudio es el siguiente: CO39721
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT03178851
- El número EudraCT de este estudio es el siguiente: 2016-004402-34