

Resumen de los resultados del ensayo clínico

Un estudio para comparar dos formas diferentes de un medicamento del estudio (belvarafenib) y observar el efecto de los alimentos y del ácido gástrico

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

Acerca de este resumen

Este resumen ofrece los resultados de un ensayo clínico (denominado “estudio” en este documento).

Este resumen está escrito para:

- Miembros del público
- Los participantes del estudio

Este resumen se basa en la información de la que se disponía en el momento de su redacción.

El estudio se inició en agosto de 2022 y finalizó en junio de 2023. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Un solo estudio no puede decirnos todo lo que hay que saber sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Hacen falta muchas personas en varios estudios para saber todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que 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. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio?
4. ¿Qué resultados se obtuvieron?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha contribuido este estudio a la investigación?
7. ¿Está previsto hacer otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Damos las gracias a todas las personas que han participado en este estudio.

Las personas que participaron en este estudio han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre el medicamento del estudio.

Información clave sobre este estudio

- En este estudio, las personas recibieron un medicamento del estudio llamado “belvarafenib”.
- En la parte 1, los investigadores querían saber si las diferentes formulaciones de belvarafenib (ácido metanosulfónico [methane sulfonic acid, MSA] y ácido clorhídrico [hydrochloric acid, HCl]) se absorbían de manera similar en la sangre. También querían saber si las concentraciones sanguíneas coincidían con las diferentes dosis que tomaban las personas.
- En la parte 2, los investigadores querían saber qué sucedía cuando el medicamento se tomaba con alimentos. También querían conocer el efecto de una cantidad baja de ácido gástrico.
- En este estudio, participaron 74 personas en un centro del estudio en EE. UU.
- La exposición es una medida de la cantidad total de medicamento absorbido en la sangre durante un período. La exposición total fue aproximadamente la misma para las dos formulaciones.
- La exposición no se correlacionó completamente con la dosis administrada, lo que significa que duplicar la dosis no duplicó la exposición.
- La exposición fue mayor después de un desayuno rico en grasas que después de un ayuno nocturno.
- La exposición fue menor cuando el belvarafenib se tomó junto con un inhibidor de la bomba de protones que reducía la cantidad de ácido gástrico.
- No se produjeron efectos secundarios graves en este estudio. Diecinueve (26 %) de un total de 74 pacientes presentaron efectos secundarios que no fueron graves pero que se debieron al medicamento del estudio.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

El belvarafenib es un medicamento contra el cáncer que se está evaluando en ensayos clínicos. Es un “tratamiento dirigido” que detiene la actividad de los “dímeros de RAF”, donde se unen dos proteínas del fibrosarcoma rápidamente acelerado (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF).

La proteína RAF se encuentra en diferentes tipos de células en todo el cuerpo. Los dímeros de RAF activan la vía de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Una "vía de señalización" es un grupo de moléculas de una célula que trabajan juntas para controlar (regular) una función celular.

La vía de señalización de MAPK regula numerosos procesos celulares, que incluyen el crecimiento (proliferación) celular, el cambio a un tipo celular diferente (diferenciación) y la supervivencia celular.

En algunas personas, se produce un cambio en el ADN (una mutación) que introduce un error en una proteína que regula una vía de señalización. La vía de señalización de "MAPK" permanece activa sin estar regulada en los cánceres en los que están presentes ciertas mutaciones.

El belvarafenib puede interrumpir la vía de MAPK, lo cual puede detener el crecimiento y la progresión del tumor. Ha mostrado actividad en cánceres con mutaciones en los genes *RAS* y *BRAF*.

Este estudio se realizó para conocer la “**biodisponibilidad**” del belvarafenib. Cuando un medicamento se toma por vía oral, a veces se absorbe en la sangre menos del 100 % (circulación sistémica).

Si los investigadores saben cuánto medicamento termina en la circulación sistémica, esto les ayuda a decidir la dosis adecuada que se debe tomar. Tomar el belvarafenib con alimentos o ciertos medicamentos (inhibidores de la bomba de protones) podrían afectar su biodisponibilidad, y también se examinaron estos efectos.

Es necesario desarrollar nuevos medicamentos contra el cáncer para abrir nuevas vías de tratamiento de la enfermedad. Los nuevos medicamentos que actúan sobre diferentes proteínas de la célula pueden combinarse con los tratamientos existentes para mejorar los resultados. El estudio de un nuevo medicamento oncológico también puede mejorar nuestro conocimiento de la biología del cáncer.

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

El medicamento del estudio se denominó “**belvarafenib**”.

- También se conoce con otros nombres (RO7223619, HM95573, GDC-5573, RG6185).
- Es un inhibidor del “dímeros de RAF” y se conoce como “tratamiento dirigido”.
- Se está desarrollando como tratamiento contra cánceres con mutaciones positivas en los genes *RAS* o *RAF*.

Algunas personas recibieron el medicamento del estudio con otro medicamento, **rabeprazol**.

- El rabeprazol es un “inhibidor de la bomba de protones”. Reduce la cantidad de ácido en el estómago.
- Muchas personas toman inhibidores de la bomba de protones para tratar los problemas estomacales relacionados con la acidez (trastornos gastrointestinales). Las personas que toman belvarafenib también pueden tomar un inhibidor de la bomba de protones; es útil que los médicos conozcan su efecto sobre el belvarafenib.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

El belvarafenib se fabricó como “formulación de HCl”. Luego, se adoptó otro proceso de fabricación y estuvo disponible una “formulación de MSA”.

Después de tomar un medicamento, la “exposición” se refiere a la cantidad de medicamento a la que el cuerpo está expuesto durante un período. Esto depende de la cantidad de medicamento que se absorbe en el sistema sanguíneo y del tiempo que este permanece en la sangre.

Las principales preguntas que los investigadores querían responder fueron:

(Parte 1a) ¿Cómo se comparan entre sí las formulaciones disponibles de belvarafenib (HCl y MSA)? ¿Cuál fue la exposición de cada formulación?

(Parte 1b) ¿La exposición de MSA de belvarafenib es proporcional a la dosis administrada? Cuando se administren dosis diferentes, ¿duplicar la dosis también duplicará la exposición?

Otras preguntas que los investigadores querían responder fueron:

(Parte 2a) ¿Cuál es el efecto de los alimentos? ¿Cómo se compara la exposición del MSA de belvarafenib tomado después del ayuno nocturno con el que se toma después de un desayuno rico en grasas?

(Parte 2b) ¿Cuál es el efecto de un inhibidor de la bomba de protones? ¿Cómo se compara la exposición del MSA de belvarafenib con la observada cuando se toma con rabeprazol?

¿Qué tipo de estudio fue?

Estudio de fase 1

Se llevan a cabo uno o más estudios de fase I para obtener información básica sobre un nuevo medicamento. Esto puede incluir estudios de seguridad en los que se analizan dosis diferentes y se identifican los efectos secundarios causados por el medicamento en dosis diferentes, de modo que pueda identificarse un intervalo de dosis seguro. Puede incluir estudios farmacocinéticos que miden la concentración del medicamento en la sangre. En los estudios de fase 1 participan un pequeño número de personas sanas.

Estudio cruzado

Las personas del estudio fueron asignadas aleatoriamente al grupo 1 para recibir el tratamiento A y al grupo 2 para recibir el tratamiento B. Después de un "período de reposo farmacológico" para permitir que el primer tratamiento se eliminara del cuerpo, cada grupo "cruzó" (o cambió) al otro tratamiento. Este tipo de estudio permitió a los investigadores comparar diferentes tratamientos en una misma persona. También se diseñó para demostrar que la secuencia de tratamiento no afecta a los resultados.

Efecto de los alimentos

La ingesta de alimentos puede afectar a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de un medicamento: los efectos "farmacocinéticos" de los alimentos sobre un medicamento. La comprensión de los efectos de los alimentos se utiliza para determinar las mejores condiciones (óptimas) en las que debe administrarse un medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado. Para averiguar el efecto de los alimentos, las personas tomaron sus medicamentos después de comer y después de un ayuno. El medicamento absorbido en la sangre se midió en ambas condiciones.

Efecto del pH

En un estudio del efecto del pH se observa cómo el ácido gástrico afecta a la solubilidad, la estabilidad y la absorción de un medicamento del estudio: los efectos farmacocinéticos del pH. El pH del estómago aumenta cuando se vuelve menos ácido después de tomar "inhibidores de la bomba de protones". Estos estudios proporcionan información sobre la exposición al medicamento del estudio, por si una persona tomara el medicamento del estudio junto con un inhibidor de la bomba de protones.

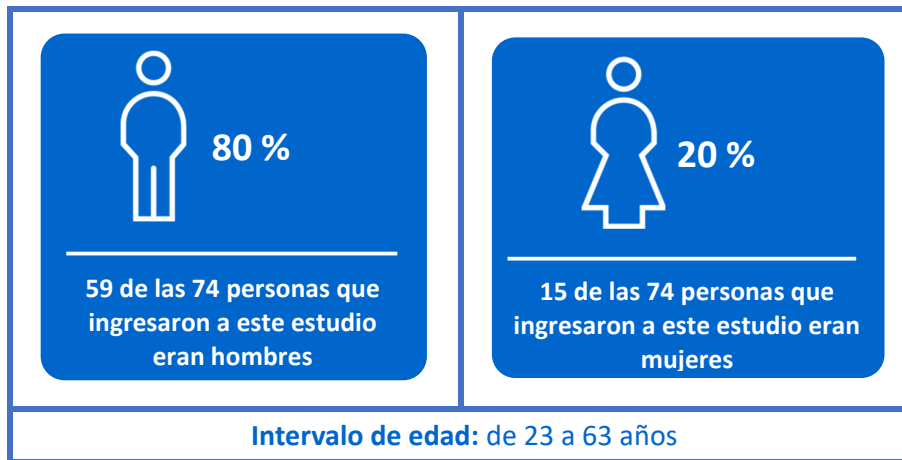
¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio se inició en agosto de 2022 y finalizó en junio de 2023. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

El estudio tuvo lugar en un único centro del estudio en los EE. UU.

2. ¿Quiénes participaron en este estudio?

En este estudio, participaron 74 personas sanas.



Las personas podían participar en el estudio si cumplían todas las condiciones siguientes:

- Hombres o mujeres que no podían quedar embarazadas, de entre 18 y 65 años de edad
- Satisfacían el requisito de altura en relación con el peso (índice de masa corporal [IMC] de 18 a 32 kg/m²)
- En buen estado de salud (antecedentes médicos, electrocardiograma [ECG], signos vitales, pruebas de laboratorio clínico, pruebas para hepatitis, tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])
- Resultados negativos en las pruebas de abuso de drogas y alcohol
- Entendieron y acordaron cumplir los requisitos del estudio y firmaron el formulario de consentimiento informado

Las personas no podían participar en el estudio si cumplían alguna de las condiciones siguientes:

- Condiciones de salud pasadas o actuales no permitidas
- Hipersensibilidad o reacción alérgica a algún alimento o medicamento

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Selección: los investigadores formularon preguntas y realizaron pruebas médicas. Las personas interesadas en ingresar al estudio, una vez que cumplieran con todas las condiciones del estudio, podrían ingresar al estudio.

Qué ocurrió en el estudio de las partes 1a, 1b y 2a

- Primer período de tratamiento:
 - Las personas acudieron al centro del estudio un día antes del tratamiento (día -1).
 - Fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos.
 - El día 1, los dos grupos recibieron su primer tratamiento.
 - El día 10, se fueron a su hogar.
- Período de reposo farmacológico
 - Transcurrieron al menos 18 días entre la primera y la segunda dosis de belvarafenib.
- Segundo período de tratamiento:
 - Las personas acudieron al centro del estudio el día -1, recibieron el tratamiento el día 1 y se fueron a su hogar el día 10.
- Los investigadores obtuvieron muestras de sangre, hicieron análisis médicos y formularon preguntas en varios momentos antes y después de la administración de dosis durante ambos períodos de tratamiento.

Tratamientos de la parte 1a: comparación de dos formulaciones.

Se tomó una dosis única (400 mg) después de desayunar.

	Primer período de tratamiento	Segundo período de tratamiento
Grupo 1: (9 personas)	MSA de belvarafenib	HCl de belvarafenib
Grupo 2: (9 personas)	HCl de belvarafenib	MSA de belvarafenib

Tratamientos de la parte 1b: comparación de dosis diferentes.

Se tomó una dosis única (MSA de belvarafenib) después de desayunar.

	Primer tratamiento	Segundo tratamiento
Grupo 1: (13 personas)	50 mg	200 mg
Grupo 2: (13 personas)	200 mg	50 mg

Tratamientos de la parte 2a: el efecto de los alimentos. Se administró una dosis única (MSA de belvarafenib, 400 mg) después de desayunar o de ayunar durante la noche.

	Primer tratamiento	Segundo tratamiento
Grupo 1: (9 personas)	Después de un desayuno rico en grasas	Después del ayuno nocturno
Grupo 2: (9 personas)	Después del ayuno nocturno	Después de un desayuno rico en grasas

Qué ocurrió en la parte 2b

- Primer período de tratamiento:
 - Las personas acudieron al centro del estudio un día antes del tratamiento (día -1).
 - El día 1, recibieron una dosis de belvarafenib.
 - El día 10, se fueron a su hogar.
- Período de reposo farmacológico
 - Transcurrieron al menos 18 días entre el primer y el segundo tratamiento con belvarafenib.
- Segundo período de tratamiento:
 - Las personas acudieron al centro del estudio el día -1.
 - Desde el día 1 hasta el día 5, recibieron una dosis diaria de rabeprazol.
 - El día 5, recibieron una dosis única de belvarafenib.
 - El día 14, se fueron a su hogar.
- Los investigadores obtuvieron muestras de sangre, hicieron análisis médicos y formularon preguntas en varios momentos antes y después de la administración de dosis durante ambos períodos de tratamiento.

Tratamientos de la parte 2b: se tomó una dosis única (MSA de belvarafenib, 400 mg) después de desayunar, con o sin rabeprazol.

	Primer tratamiento	Segundo tratamiento
12 personas	MSA de belvarafenib	MSA de belvarafenib + rabeprazol

Fin del estudio, para las partes 1a, 1b, 2a y 2b del estudio

- Los pacientes regresaron al centro del estudio para una visita de un día entre 21 y 28 días después de haber tomado la última dosis de belvarafenib.
- Algunas personas recibieron una llamada telefónica 28 días después de tomar la última dosis de belvarafenib.

4. ¿Qué resultados se obtuvieron?

Los investigadores examinaron la **exposición**, que es una medida de la cantidad total del medicamento absorbido en el sistema sanguíneo a lo largo del tiempo en que el medicamento está presente en la sangre.

Parte 1a: ¿Cómo se comparan entre sí las formulaciones disponibles de belvarafenib (HCl y MSA)? ¿Cuál fue la exposición de cada formulación?

Los investigadores dieron a las personas la misma dosis de belvarafenib y decidieron que las dos formulaciones analizadas tenían el mismo impacto clínico.

- Cuando se realizaron mediciones hasta que el medicamento dejó de detectarse en la sangre, la exposición fue aproximadamente la misma con las formulaciones de MSA y HCl.
- La concentración máxima del medicamento medida en sangre fue aproximadamente la misma para las dos formulaciones.

Parte 1b: ¿La exposición de MSA de belvarafenib es proporcional a la dosis administrada? Cuando se administran dosis diferentes, ¿duplicar la dosis también duplicará la exposición?

Cuando se administraron dosis diferentes, la exposición no se correlacionó completamente con la dosis administrada, lo que significa que duplicar la dosis no duplicó la exposición.

Parte 2a: ¿Cuál es el efecto de los alimentos? ¿Cómo se compara la exposición del MSA de belvarafenib tomado después del ayuno nocturno con el que se toma después de un desayuno rico en grasas?

La exposición fue mayor cuando el belvarafenib se tomó después de un desayuno rico en grasas, en comparación con el belvarafenib después de un ayuno nocturno.

Parte 2b: ¿Cuál es el efecto de un inhibidor de la bomba de protones? ¿Cómo se compara la exposición del MSA de belvarafenib con la observada cuando se toma con rabeprazol?

La exposición al belvarafenib fue menor cuando se administró junto con un inhibidor de la bomba de protones, un medicamento que reduce la acidez gástrica.

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como sentirse mareado) que se producen durante el estudio.

- Si se observaron en este estudio, se describen en este resumen porque el médico del estudio considera que los efectos secundarios estuvieron relacionados con los tratamientos del estudio.
- No todos los participantes en un estudio presentarán todos los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser de leves a muy graves y variar de una persona a otra.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios que aquí se presentan proceden de este único estudio. Por lo tanto, los efectos secundarios que se muestran aquí pueden ser diferentes de los observados en otros estudios, o de los que pueden aparecer en los prospectos del medicamento.
- Los efectos secundarios graves y frecuentes se mencionan en las siguientes secciones si fueron observados en este estudio.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera “grave” si pone en peligro la vida, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

No se produjeron efectos secundarios graves en este estudio.

En este estudio, no se produjeron muertes debidas a efectos secundarios.

Una persona de la parte 1b suspendió el estudio como resultado de un efecto secundario que los investigadores consideraron que era causado por el medicamento del estudio: el efecto secundario fue una enfermedad similar a la gripe.

Efectos secundarios más frecuentes

Diecinueve (26 %) personas presentaron 32 efectos secundarios que no fueron graves, pero que los investigadores consideraron que fueron causados por el belvarafenib.

Los efectos secundarios no graves más frecuentes que se consideraron relacionados con el belvarafenib fueron los siguientes:

- Dolor de cabeza, observado en 9 personas (12 %)
- Dolor muscular y dolor a la palpación (mialgia), observado en 7 personas (10 %)

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?

La información presentada aquí proviene de un único estudio de 74 personas sanas. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor el MSA de belvarafenib, la nueva formulación.

Un solo estudio no puede decirnos todo lo que hay que saber sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Hacen falta muchas personas en varios estudios para saber todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los de otros estudios con el mismo medicamento.

- **Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen.**
- **Hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.**

7. ¿Está previsto hacer otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, estaban en curso otros estudios con belvarafenib.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación:

- <https://www.isrctn.com/ISRCTN47564876>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/healthy-volunteers/a-phase-i--single-dose--randomized--crossover--relative-bioavail.html>

¿A quién puedo contactar si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la plataforma "ForPatients" y complete el formulario de contacto: <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Póngase en contacto con un representante de su delegación regional de Roche.

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

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

Título completo del estudio y otra información de interés

- El título completo de este estudio es el siguiente:
Estudio de fase I, de dosis únicas, aleatorizado, cruzado, de biodisponibilidad relativa y efecto de los alimentos y estudio de fase I, de dosis únicas, de secuencia fija, cruzado y efecto del pH del belvarafenib (GDC-5573) en sujetos sanos
- El número de protocolo de este estudio es GP44112.
- El "Número de ensayo internacional normalizado, aleatorizado, controlado" para este estudio es: ISRCTN47564876.