

## Risultati della sperimentazione clinica – Sintesi divulgativa

### Studio clinico volto a confrontare vemurafenib in combinazione con cobimetinib rispetto a vemurafenib da solo nei soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione **BRAF<sup>V600\*</sup>**

\*Consultare la fine della sintesi per il titolo completo dello studio.

#### Quadro generale della sintesi

Questa sintesi dello studio clinico di fase 3 denominato coBRIM (NCT01689519) è intesa a fornire ai partecipanti allo studio e ai membri del pubblico informazioni sul motivo per cui è stato condotto lo studio e ne descrive i principali risultati.

La presente sintesi si basa sulle informazioni conosciute al momento della stesura (giugno 2021). Attualmente potrebbero essere note ulteriori informazioni.

Si tenga presente che nessuno studio singolo può rivelare tutte le informazioni necessarie relative ai rischi e ai benefici di un medicinale. Per comprendere appieno questi rischi e benefici sono necessari numerosi studi. I risultati di questo studio potrebbero variare rispetto ad altri studi effettuati con i medesimi medicinali. Pertanto, non bisogna prendere decisioni basandosi unicamente su questa sintesi; prima di prendere qualsiasi decisione in merito ai trattamenti, rivolgersi sempre al proprio medico.

#### Contenuto della sintesi

1. Informazioni generali in merito allo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è emerso durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

#### Un ringraziamento alle persone che hanno partecipato allo studio

Le persone che hanno partecipato a questo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande su un tipo di cancro della pelle chiamato "melanoma" e a saperne di più sul medicinale oggetto dello studio.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, lo sponsor di questo studio, desidera ringraziare i partecipanti allo studio per il loro contributo. Per qualsiasi domanda riguardante le opzioni di trattamento nel proprio paese, rivolgersi al proprio medico.

#### Informazioni principali in merito allo studio

- Questo studio ha valutato gli effetti e la sicurezza della combinazione di vemurafenib con cobimetinib in soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF* precedentemente non trattato.
- Ai partecipanti a questo studio è stato somministrato un medicinale denominato *vemurafenib*, con un placebo o in combinazione con un medicinale denominato *cobimetinib*. La scelta del trattamento da somministrare ad ogni persona è stata casuale.
- Questo studio ha incluso 495 soggetti provenienti da 19 paesi diversi.
- Il risultato principale è stato che per i soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF* che hanno ricevuto vemurafenib in combinazione con cobimetinib è trascorso più tempo prima del peggioramento del cancro rispetto a quelli che hanno ricevuto vemurafenib con placebo.
- I soggetti a cui è stato somministrato il trattamento combinato hanno vissuto più a lungo di quelli a cui è stato somministrato vemurafenib con placebo.
- Quasi tutti i partecipanti allo studio (99%) hanno avuto almeno un effetto collaterale dai medicinali oggetto dello studio.

## 1. Informazioni generali in merito allo studio

### Per quale motivo è stato condotto questo studio?

Il melanoma è un tipo di cancro della pelle. Esistono diversi tipi di melanoma, ma oltre la metà dei casi sono legati a mutazioni del gene *BRAF*. La mutazione V600 è piuttosto comune in questi casi e fa sì che l'enzima B-Raf sia iperattivo, determinando una crescita cancerogena. La conoscenza delle caratteristiche del cancro può aiutare i medici a decidere quali trattamenti possono avere successo.

I soggetti con melanoma e mutazioni V600 nel gene *BRAF* sono definite come aventi un melanoma positivo alla mutazione *BRAF*.

Ai soggetti con melanoma positivo alla mutazione *BRAF* vengono somministrati medicinali che riducono l'attività dell'enzima B-Raf e possono contribuire a curare il cancro. Tuttavia, il beneficio di questi trattamenti non dura sempre a lungo. Sono in fase di sviluppo nuove terapie che combinano due o più medicinali come alternativa per i soggetti affetti da questo tipo di cancro.

Questo studio ha incluso soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF*, che non avevano precedentemente ricevuto un trattamento per il melanoma.

### Quali sono stati i medicinali utilizzati nello studio?

---

*Vemurafenib* è un medicinale per il trattamento del melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF*. Inibendo l'enzima B-Raf iperattivo, vemurafenib può ridurre le dimensioni del tumore e prolungare l'aspettativa di vita dei soggetti con melanoma avanzato.

In questo studio, vemurafenib è stato studiato in combinazione con *cobimetinib*. Cobimetinib è un medicinale che inibisce un altro enzima, denominato MEK, coinvolto nella crescita del tumore. Si ritiene che mirando contemporaneamente agli enzimi B-Raf e MEK sia possibile ridurre ulteriormente le dimensioni del tumore.

---

### Cosa desideravano scoprire i ricercatori?

---

Lo scopo dello studio era quello di valutare se vemurafenib più cobimetinib debbano essere offerti come trattamento per i soggetti che non hanno ricevuto altri trattamenti per il melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF*. Hanno confrontato questa combinazione con il trattamento a base di vemurafenib più placebo (cioè una pillola non contenente medicinali), per valutare se l'aggiunta di cobimetinib può rallentare il peggioramento del cancro o prolungare la vita di una persona anche più di quanto si possa ottenere con il solo vemurafenib (vedere inoltre la sezione 4 [“Quali sono stati i risultati dello studio?”](#)).

Il periodo di tempo compreso tra l'inizio del trattamento oggetto dello studio e il momento in cui il cancro inizia a peggiorare (cioè continua a crescere o a diffondersi), la persona manifesta effetti collaterali inaccettabili o si ritira dallo studio è chiamato tempo di sopravvivenza libero da progressione.

Il tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento oggetto dello studio e la morte del soggetto è chiamato tempo di sopravvivenza globale.

I ricercatori desideravano inoltre acquisire maggiori informazioni sulla "sicurezza" dei medicinali oggetto dello studio. A tale scopo, hanno valutato il numero di soggetti che hanno manifestato effetti collaterali durante lo studio, il tipo di effetti collaterali e quanti di questi erano gravi (vedere la sezione 5 [“Quali sono stati gli effetti collaterali?”](#)).

---

### Di che genere di studio si trattava?

---

Consisteva in uno studio “di fase 3”. Ciò significa che prima di questo studio vemurafenib in combinazione con cobimetinib è stato testato in un numero minore di soggetti con melanoma avanzato.

In questo studio, un numero maggiore di soggetti con melanoma avanzato ha assunto i medicinali, allo scopo di valutare se vemurafenib più cobimetinib debbano essere offerti come trattamento per i soggetti che in precedenza non hanno ricevuto altri trattamenti per il melanoma avanzato.

Lo studio è stato “randomizzato”, per cui la scelta circa quale dei medicinali i soggetti avrebbero assunto è stata casuale, come quando si lancia una moneta.

Si trattava di uno studio “in doppio cieco, controllato con placebo”, a significare che alcuni soggetti hanno ricevuto una pillola non contenente medicinali (un placebo) e altri hanno ricevuto una pillola contenente cobimetinib. I partecipanti allo studio non sapevano se stavano assumendo vemurafenib più placebo o vemurafenib più cobimetinib. In questo modo i ricercatori hanno potuto misurare gli effetti del medicinale senza che venissero influenzati dalle aspettative delle persone.

## 2. Chi ha partecipato allo studio

Lo studio ha avuto inizio nel gennaio 2013 ed è stato completato nel luglio 2019. Questa sintesi descrive l'esito dell'analisi quinquennale dello studio e include i risultati fino al termine dello studio.

I soggetti potevano prendere parte allo studio se soddisfacevano tutti i criteri di inclusione, tra cui:

- Avevano un'età superiore a 18 anni
- Avevano ricevuto una diagnosi di melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF* (stadio 3C o 4) non rimovibile chirurgicamente
- In precedenza non avevano ricevuto altre terapie antitumorali per il melanoma avanzato
- Erano completamente attivi fisicamente o erano limitati in attività fisicamente faticose (ECOG PS 0–1)
- Non avevano avuto alcuna forma di cancro attivo o non trattato diffuso dal tumore originale al sistema nervoso centrale (metastasi del SNC)

I partecipanti allo studio avevano un'età media di 55 anni e 6 su 10 erano di sesso maschile. Tali numeri erano simili per i soggetti che hanno ricevuto vemurafenib più placebo e vemurafenib più cobimetinib.

Lo studio si è svolto presso 156 centri di studio situati nei 19 paesi mostrati nella mappa sottostante.



Australia  
Austria  
Belgio  
Canada  
Repubblica Ceca  
Francia

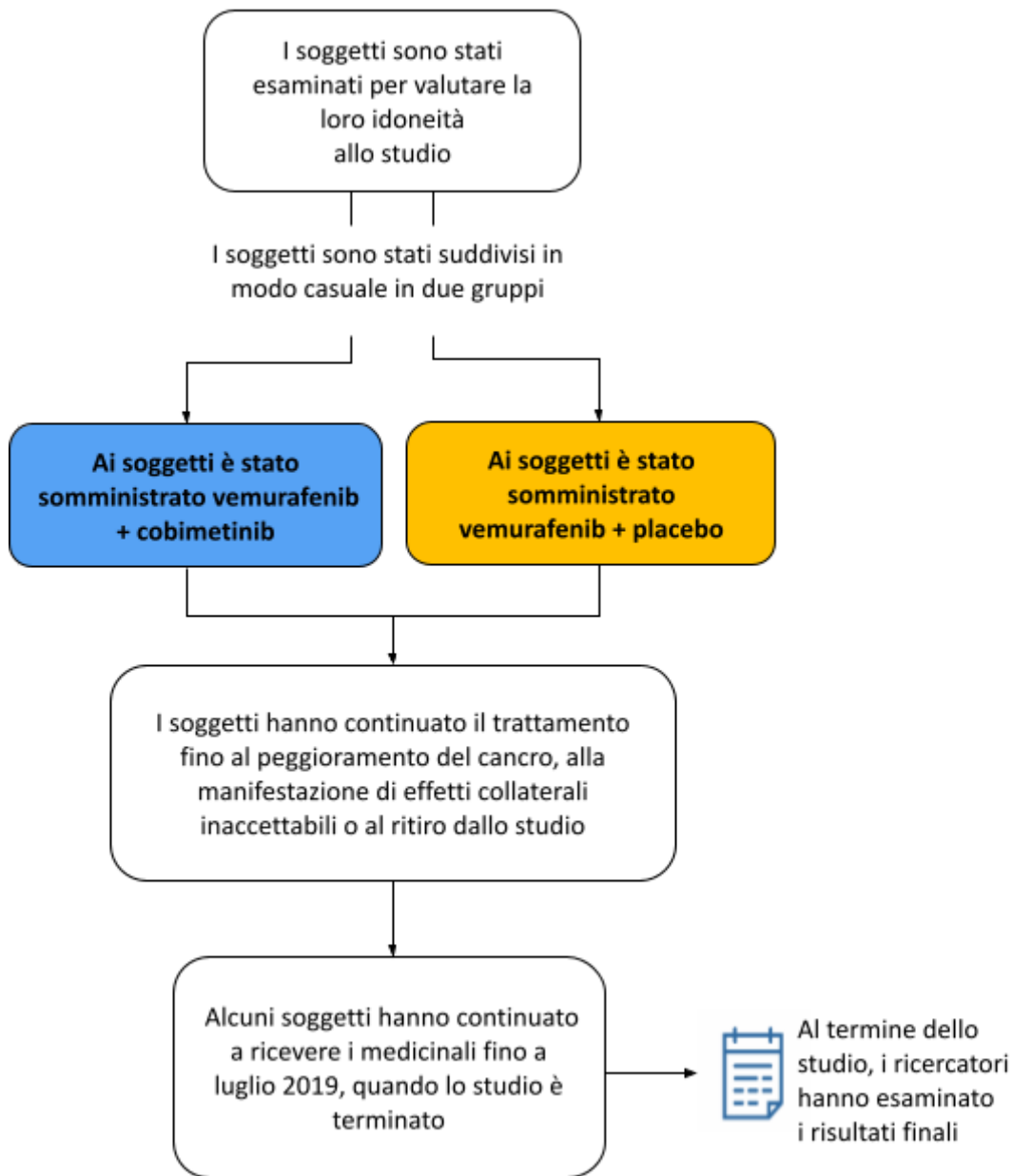
Germania  
Ungheria  
Italia  
Israele  
Paesi Bassi  
Nuova Zelanda

Norvegia  
Russia  
Spagna  
Svizzera  
Svezia  
Regno Unito  
Stati Uniti d'America

### 3. Cos'è emerso durante lo studio?

I partecipanti allo studio sono state suddivisi in modo casuale nei due gruppi di trattamento seguenti:

- **Vemurafenib + cobimetinib** – vemurafenib 960 mg assunto per via orale due volte al giorno, ogni giorno. Cobimetinib 60 mg assunto per via orale una volta al giorno secondo uno schema di 21 giorni di assunzione e 7 giorni di non assunzione. 247 soggetti hanno ricevuto questo trattamento.
- **Vemurafenib + placebo** – vemurafenib 960 mg assunto per via orale due volte al giorno, ogni giorno. Compresa di placebo assunta per via orale una volta al giorno secondo uno schema di 21 giorni di assunzione e 7 giorni di non assunzione. 248 soggetti hanno ricevuto questo trattamento.



## 4. Quali sono stati i risultati dello studio?

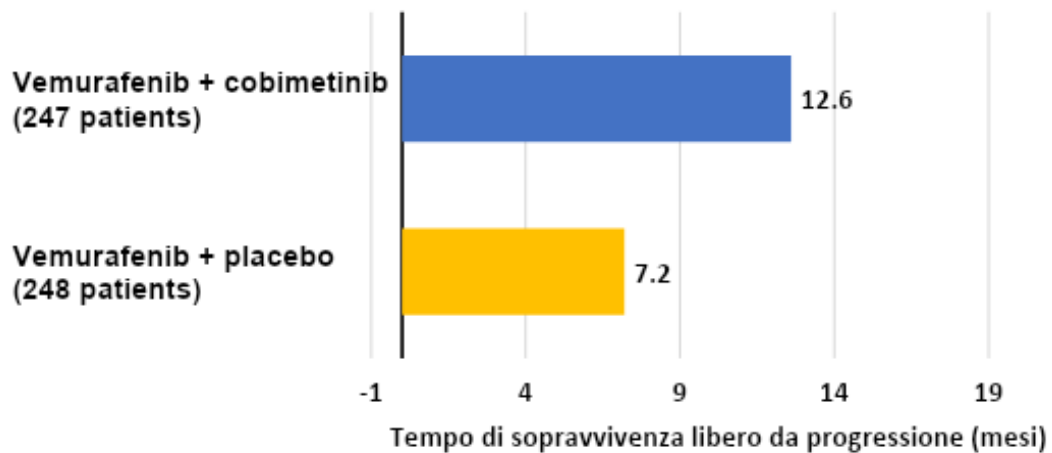
### Per quanto tempo hanno vissuto i soggetti senza peggioramento del cancro?

I ricercatori hanno misurato il tempo di sopravvivenza libero da progressione nei due gruppi di trattamento (vedere inoltre la sezione 1 “[Cosa desideravano scoprire i ricercatori?](#)”). Tale parametro è stata valutato dai medici, nonché da un gruppo di esperti denominato Comitato di revisione indipendente.

Per la metà dei soggetti trattati con vemurafenib e cobimetinib, sono trascorsi 12,6 mesi prima del peggioramento del cancro. Per la metà dei soggetti che hanno ricevuto vemurafenib più placebo, sono trascorsi 7,2 mesi prima del peggioramento del cancro.

---

**Per quanto tempo hanno vissuto i soggetti nei due gruppi di trattamento senza peggioramento del cancro?**

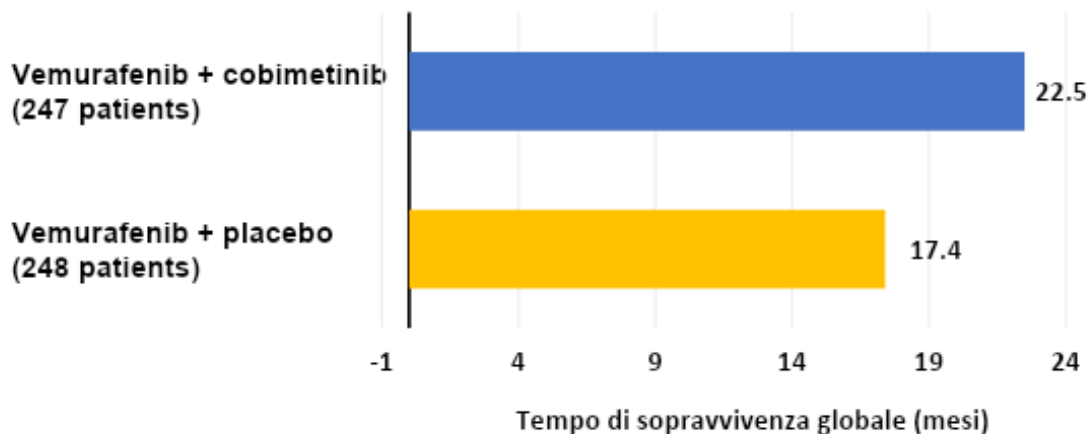


---

**Per quanto tempo hanno vissuto i soggetti nei due diversi gruppi di trattamento?**

I ricercatori hanno misurato il tempo di sopravvivenza globale nei due gruppi di trattamento (vedere inoltre la sezione 1 “[Cosa desideravano scoprire i ricercatori?](#)”).

La metà dei soggetti trattati con vemurafenib più cobimetinib era ancora viva dopo 22,5 mesi, rispetto ai soggetti trattati con vemurafenib più placebo, di cui la metà era ancora viva dopo 17,4 mesi.



**Per quanto tempo hanno vissuto i soggetti nei due gruppi di trattamento?**

## **5. Quali sono stati gli effetti collaterali?**

Gli effetti collaterali (talvolta denominati "eventi avversi") sono problemi medici indesiderati che si verificano nel corso di uno studio e che possono essere o meno direttamente correlati ai medicinali testati nello studio.

Gli effetti collaterali moderati sono quelli che, pur non presentando rischi potenzialmente fatali, comportano la necessità di un trattamento aggiuntivo per una persona. Gli effetti collaterali gravi sono quelli che possono provocare la morte o richiedere o prolungare il ricovero ospedaliero. Può essere possibile ridurre il numero e la gravità degli effetti collaterali riducendo la dose del medicinale o somministrando alla persona nuovi trattamenti.

Lo studio ha esaminato la sicurezza di vemurafenib più cobimetinib rispetto a vemurafenib più placebo (vedere anche la sezione 1 ["Cosa desideravano scoprire i ricercatori?"](#)). A tale scopo, i ricercatori hanno registrato il numero e il tipo di effetti collaterali manifestati dai soggetti.

Quasi tutti i soggetti nei due gruppi di trattamento hanno manifestato almeno un effetto collaterale. Gli effetti collaterali più comuni hanno incluso eruzione cutanea, diarrea, nausea e dolore alle articolazioni.<sup>3</sup>

	Diarrea	Nausea	Eruzione cutanea
Vemurafenib + cobimetinib (248 soggetti)	61%	44%	42%
	Dolore alle articolazioni	Eruzione cutanea	Affaticamento
Vemurafenib + placebo (245 soggetti)	42%	39%	34%



## Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale viene considerato “grave” se rappresenta un rischio potenzialmente fatale, se richiede il ricovero ospedaliero o se causa problemi persistenti.

Durante questo studio, 42 soggetti su 100 (42%) che assumevano vemurafenib più cobimetinib hanno manifestato almeno un effetto collaterale grave, rispetto al 29% dei soggetti che assumevano vemurafenib più placebo.

Un soggetto appartenente al gruppo vemurafenib più cobimetinib e un soggetto appartenente al gruppo vemurafenib più placebo sono deceduti a causa di effetti collaterali che potrebbero essere stati correlati a uno dei medicinali oggetto dello studio.

Nel corso dello studio, alcuni soggetti hanno deciso di interrompere l'assunzione dei medicinali a causa degli effetti collaterali:

- 67 soggetti su 248 (27%) nel gruppo vemurafenib + cobimetinib
- 30 soggetti su 245 (12%) nel gruppo vemurafenib + placebo

## 6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni riportate nella presente sintesi provengono da un singolo studio di 495 soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF*. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a comprendere meglio gli effetti della combinazione di vemurafenib e cobimetinib nel trattamento del melanoma legato a mutazioni del gene *BRAF*.

I risultati riportati in questa sintesi sono rilevanti solo per i soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF* che in precedenza non hanno ricevuto alcun trattamento per la loro patologia.

La combinazione di vemurafenib e cobimetinib ha dimostrato di essere un trattamento più efficace rispetto a vemurafenib da solo nei soggetti con melanoma avanzato positivo alla mutazione *BRAF*. I soggetti che hanno ricevuto vemurafenib più cobimetinib hanno vissuto più a lungo prima del peggioramento del cancro rispetto a quelli che hanno ricevuto vemurafenib più placebo.

Il tipo di effetti collaterali che le persone hanno manifestato nello studio erano simili a quelli osservati per gli stessi trattamenti negli studi precedenti.

Nessuno studio può comprendere interamente tutti i rischi e i vantaggi propri di un medicinale. Per scoprire le informazioni che occorrono, sono necessari numerosi soggetti all'interno di molteplici studi. I risultati di questo studio potrebbero variare rispetto ad altri studi effettuati con i medesimi medicinali.

- Pertanto, non bisogna prendere decisioni basandosi unicamente su questa sintesi; prima di prendere qualsiasi decisione in merito ai trattamenti, rivolgersi sempre al proprio medico.

## 7. Sono in programma altri studi?

Sono in corso altri studi volti a valutare gli effetti e la sicurezza di vemurafenib in combinazione con cobimetinib come trattamento del cancro.

## 8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni in merito al presente studio, è possibile visitare i seguenti siti web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003008-11/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-comparing-vemurafenib-versus-vemurafenib-plus-c-99807.html>

### Chi posso contattare in caso di domande relative allo studio?

In caso di ulteriori domande in seguito alla lettura della presente sintesi:

- Visita la [piattaforma Roche per i Pazienti](https://forpatients.roche.com) e compila il modulo di contatto ([forpatients.roche.com](https://forpatients.roche.com))

Se hai partecipato allo studio e desideri porre domande relative ai risultati:

- Rivolgiti al medico sperimentatore o al personale presso l'ospedale o la clinica in cui è stato condotto lo studio.

In caso di domande relative al tuo trattamento:

- Rivolgiti al medico responsabile del tuo trattamento.

### Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Il presente studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede centrale a Basilea, Svizzera.

### Titolo completo dello studio e ulteriori informazioni di identificazione

Il titolo completo dello studio è: studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo volto a confrontare vemurafenib rispetto a vemurafenib in combinazione con GDC-0973 in pazienti positivi alla mutazione *BRAF*<sup>V600</sup> precedentemente non trattati con melanoma localmente avanzato o metastatico non resecabile

Lo studio è noto come GO28141 o 'coBRIM'

- L'identificatore ClinicalTrials.gov relativo al presente studio è: NCT01689519
- Il numero EudraCT relativo al presente studio è: 2012-003008-11

### Riferimenti bibliografici

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (pubblicazione elettronica anticipata rispetto alla stampa)
2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)