

Resultados de ensayos clínicos: resumen para profanos

Ensayo clínico que compara vemurafenib más cobimetinib con vemurafenib solo en personas con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF*^{V600*}

*Vaya al final del resumen para ver el título completo del ensayo.

Acerca de este resumen

Este resumen del ensayo clínico de fase 3 llamado coBRIM (NCT01689519) tiene por objeto proporcionar a los participantes del ensayo y al público en general información sobre el motivo que llevó a realizar el ensayo y describe sus principales resultados.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción (junio de 2021). Es posible que ahora se disponga de más información.

Tenga en cuenta que ningún ensayo puede indicar por sí solo todo lo que necesitamos saber sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchos ensayos para comprender plenamente estos riesgos y beneficios. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de otros estudios realizados con los mismos medicamentos. Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes formaron parte de este estudio?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿Cómo ha ayudado este estudio a la investigación?
7. ¿Hay previstos otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Gracias a las personas que participaron en este estudio.

Las personas que han participado en este ensayo han ayudado a los investigadores a responder preguntas importantes sobre un tipo de cáncer de piel llamado "melanoma" y a conocer mejor el medicamento en estudio.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, patrocinador de este ensayo, desea agradecer a los participantes del mismo por su contribución. Si tiene alguna pregunta sobre las opciones de tratamiento en su país, hable con su médico.

Información clave sobre este estudio

Fecha del resumen para profanos: Junio de 2021

M-XX-00005682

Página 1 de 11

- Este ensayo evaluó los efectos y la seguridad de la combinación de vemurafenib con cobimetinib en personas con melanoma avanzado no tratado positivo para la mutación *BRAF*.
- En este ensayo, los pacientes recibieron un medicamento llamado *vemurafenib*, ya sea junto con un placebo o combinado con un medicamento llamado *cobimetinib*. La decisión sobre qué tratamiento debía recibir cada paciente fue aleatoria.
- En el ensayo participaron 495 pacientes de 19 países.
- Como principal hallazgo destaca que el cáncer de los pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF* que recibieron vemurafenib en combinación con cobimetinib tardó más tiempo en empeorar que el de aquellos que recibieron vemurafenib con placebo.
- Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado vivieron más tiempo que los que recibieron vemurafenib con placebo.
- Casi todos los participantes en el ensayo (99 %) sufrieron al menos un efecto secundario de los medicamentos en estudio.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó 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 relacionados con mutaciones en el gen *BRAF*. La mutación V600 es bastante común en estos casos, lo que hace que la enzima B-Raf sea hiperactiva y provoque el crecimiento del cáncer. Conocer las características del cáncer puede ayudar a los médicos a decidir qué tratamientos pueden tener éxito.

Los pacientes con melanoma y mutaciones V600 en el gen *BRAF* se denominan aquí como pacientes con melanoma positivo para la mutación *BRAF*.

Los pacientes con melanoma positivo para la mutación *BRAF* reciben medicamentos para reducir la actividad de B-Raf, lo que puede ayudar a tratar el cáncer. Sin embargo, el beneficio de estos tratamientos no siempre es prolongado. Se están desarrollando nuevas terapias que combinan dos o más medicamentos como alternativa para los pacientes con este tipo de cáncer.

En este ensayo se incluyó a pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF* que no habían recibido previamente tratamiento para el melanoma.

¿Cuáles fueron los medicamentos en estudio?

El *Vemurafenib* es un medicamento para el tratamiento del melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF*. Al inhibir la enzima B-Raf hiperactiva, el vemurafenib puede reducir el tamaño del tumor y ayudar a los pacientes con melanoma avanzado a vivir más tiempo.

En este ensayo, se estudió el vemurafenib en combinación con *cobimetinib*. El cobimetinib es un medicamento que inhibe otra enzima, denominada MEK, que interviene en el crecimiento del tumor. Se cree que atacar las enzimas B-Raf y MEK al mismo tiempo ayuda a reducir aún más el tumor.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

El objetivo del ensayo era investigar si debe ofrecerse vemurafenib más cobimetinib como tratamiento para los pacientes que no han recibido ningún otro tratamiento para el melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF*. Compararon esta combinación con el tratamiento con vemurafenib más placebo (es decir, un comprimido sin principio activo). Con ello se pretendía comprobar si la adición de cobimetinib puede frenar el empeoramiento del cáncer o prolongar la vida de una persona incluso más de lo que se puede lograr con vemurafenib solo (véase también la sección 4 “¿Cuáles fueron los resultados del estudio?”).

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento del ensayo hasta el momento en que el cáncer comienza a empeorar (es decir, continúa creciendo o extendiéndose), el paciente experimenta efectos secundarios inaceptables o se retira del ensayo, se denomina “tiempo de supervivencia sin progresión”.

El tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento del ensayo hasta el fallecimiento del paciente se denomina “tiempo de supervivencia global”.

Los investigadores también querían saber más sobre la “seguridad” de los medicamentos en estudio. Para ello, evaluaron cuántas personas sufrieron efectos secundarios durante el ensayo, cuáles fueron estos efectos secundarios y cuántos de ellos fueron graves (véase la sección 5 “¿Cuáles fueron los efectos secundarios?”).

¿Qué tipo de ensayo fue?

Se trataba de un ensayo de Fase 3. Esto significa que antes de este ensayo, se había probado vemurafenib en combinación con cobimetinib en un número menor de pacientes con melanoma avanzado.

En el presente ensayo, tomaron los medicamentos una mayor cantidad de pacientes con melanoma avanzado. Se trataba de averiguar si debía ofrecerse vemurafenib más cobimetinib como tratamiento para los pacientes que no habían recibido antes ningún otro tratamiento para el melanoma avanzado.

El estudio fue “aleatorio”. Esto significa que se decidió al azar cuál de los medicamentos recibirían los participantes del ensayo, algo similar a lanzar una moneda al aire.

Se trata de un ensayo “doble ciego controlado con placebo”. Esto significa que algunos pacientes recibieron un comprimido sin principio activo (un placebo) y otros recibieron un comprimido de cobimetinib. Los participantes en el ensayo no sabían si estaban tomando vemurafenib más placebo o vemurafenib más cobimetinib. Con ello se pretendía que los investigadores pudieran medir los efectos del medicamento sin que influyeran las expectativas de los pacientes.

2. ¿Quiénes formaron parte de este estudio?

El ensayo comenzó en enero de 2013 y finalizó en julio de 2019. Este resumen describe el resultado del análisis de 5 años del ensayo, e incluye los resultados hasta el final del mismo.

Las personas podían participar en el estudio si cumplían con todos los criterios de inclusión, a saber:

- Ser mayor de 18 años
- Haber sido diagnosticado de un melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF* (estadio 3C o 4) que no puede extirparse mediante cirugía
- No haber recibido ninguna otra terapia contra el cáncer para su melanoma avanzado
- Ser totalmente activos físicamente o tener restringidas actividades físicamente extenuantes (ECOG PS 0-1)
- No tener ningún cáncer activo o no tratado que se haya extendido a partir del tumor original al sistema nervioso central (metástasis en el SNC).

La edad promedio de los participantes en el ensayo era de 55 años y 6 de cada 10 personas eran hombres. Estas cifras fueron similares para los pacientes que recibieron vemurafenib más placebo y vemurafenib más cobimetinib.

El ensayo se llevó a cabo en 156 centros de estudio de 19 países, que se muestran en el mapa siguiente.



Australia
Austria
Bélgica
Canadá
República checa
Francia

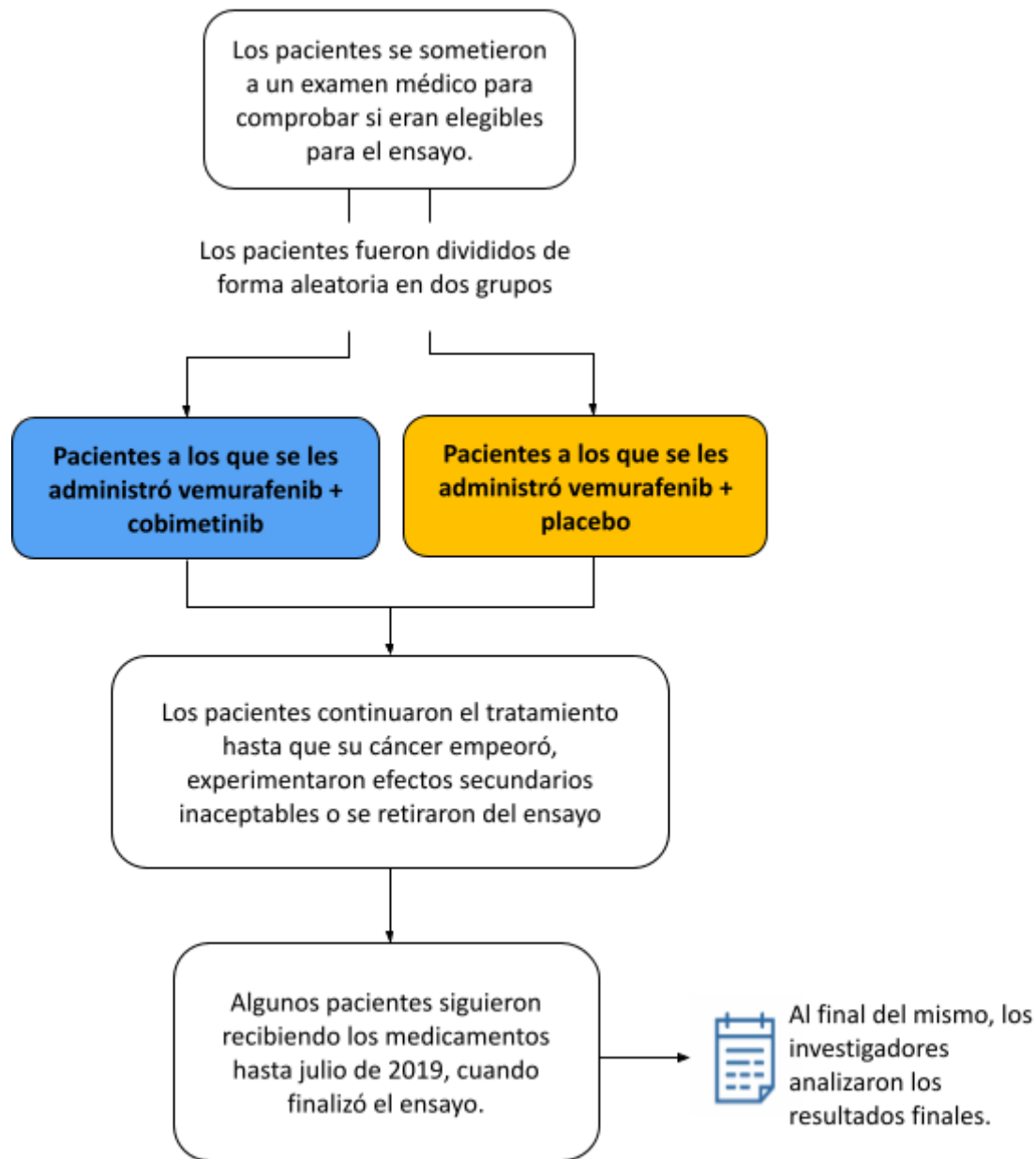
Alemania
Hungria
Italia
Israel
Países Bajos
Nueva Zelanda

Noruega
Rusia
España
Suiza
Suecia
Reino Unido
Estados Unidos de América

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Los participantes en el ensayo se dividieron aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento siguientes:

- **Vemurafenib + cobimetinib:** comprimido de vemurafenib 960 mg por vía oral dos veces al día, todos los días. Cobimetinib 60 mg: comprimido por vía oral una vez al día en un programa de 21 días de tomas y 7 días de descanso. 247 pacientes recibieron este tratamiento.
- **Vemurafenib + placebo:** comprimido de vemurafenib 960 mg por vía oral dos veces al día, todos los días. Placebo: comprimido por vía oral una vez al día en un programa de 21 días de tomas y 7 días de descanso. 248 pacientes recibieron este tratamiento.



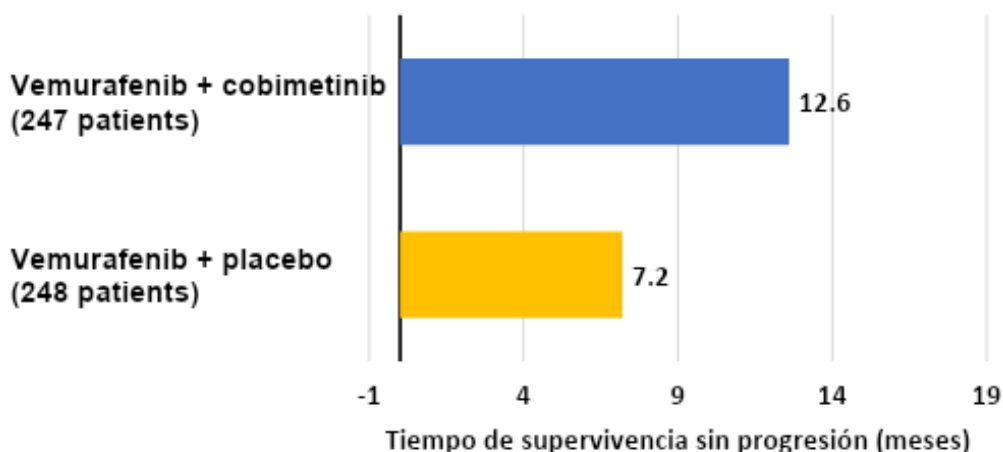
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

¿Cuánto tiempo vivieron los pacientes sin que el cáncer empeorara?

Los investigadores calcularon el tiempo de supervivencia sin progresión en los dos grupos de tratamiento (véase también la sección 1 “¿Qué querían averiguar los investigadores?”). Esto fue evaluado por médicos, así como por un grupo de expertos llamado “Comité de Revisión Independiente”.

Para la mitad de los pacientes que recibieron vemurafenib y cobimetinib, el cáncer tardó 12,6 meses en empeorar. Para la mitad de los pacientes que recibieron vemurafenib más placebo, el cáncer tardó 7,2 meses en empeorar.

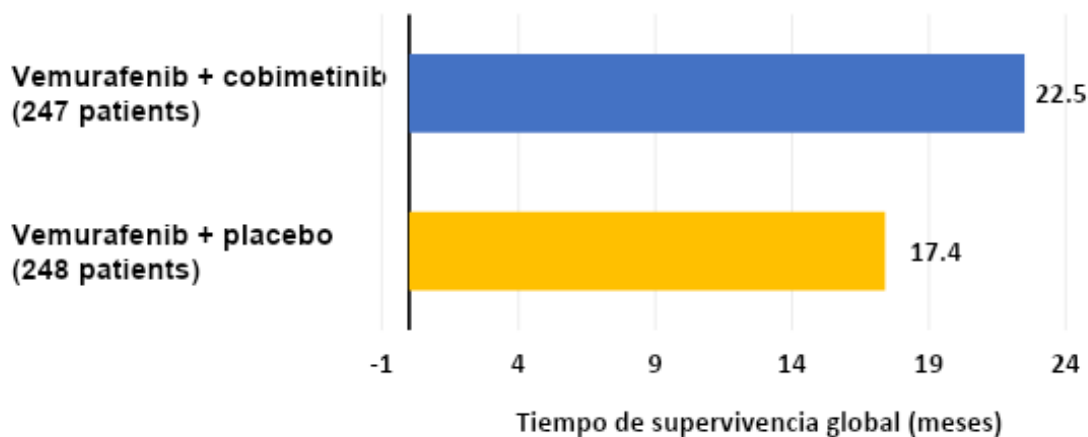
¿Cuánto tiempo vivieron los pacientes de los dos grupos de tratamiento sin que el cáncer empeorara?



¿Cuánto tiempo vivieron los pacientes de los dos grupos de tratamiento?

Los investigadores calcularon el tiempo de supervivencia global en los dos grupos de tratamiento (véase también la sección 1 “¿Qué querían averiguar los investigadores?”).

La mitad de los pacientes que recibieron vemurafenib más cobimetinib seguían vivos después de 22,5 meses, en comparación con los pacientes tratados con vemurafenib más placebo, de las cuales la mitad seguían vivos después de 17,4 meses.



¿Cuánto tiempo vivieron los pacientes de los dos grupos de tratamiento?

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios (a veces denominados “eventos o acontecimientos adversos”) son problemas médicos no deseados que ocurren durante un ensayo, que pueden estar o no directamente relacionados con los medicamentos en estudio.

Los efectos secundarios moderados son los que no ponen en peligro la vida, pero hacen que el paciente necesite un tratamiento adicional. Los efectos secundarios graves son aquellos que pueden provocar la muerte o requerir o prolongar el tiempo de hospitalización. Es posible reducir la cantidad y la gravedad de los efectos secundarios reduciendo la dosis del medicamento o administrando al paciente nuevos tratamientos.

El ensayo analizó la seguridad de vemurafenib más cobimetinib en comparación con vemurafenib más placebo (véase también la sección 1 “¿Qué querían averiguar los investigadores?”). Para ello, los investigadores registraron el número y el tipo de efectos secundarios que experimentaron los pacientes.

Casi todos los integrantes de los dos grupos de tratamiento tuvieron al menos un efecto secundario. Los más comunes fueron erupción cutánea, diarrea, náuseas y dolor en las articulaciones.³

	Diarrea	Náuseas	Erupción
Vemurafenib + cobimetinib (248 pacientes)	61%	44%	42%
	Dolor en las articulaciones	Erupción	Fatiga
Vemurafenib + placebo (245 pacientes)	42%	39%	34%

Efectos secundarios graves

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

Durante este ensayo, 42 de cada 100 participantes (42%) que tomaron vemurafenib más cobimetinib tuvieron al menos un efecto secundario grave, en comparación con el 29% de los participantes que tomaron vemurafenib más placebo.

Un paciente del grupo de vemurafenib más cobimetinib y uno del grupo de vemurafenib más placebo fallecieron debido a efectos secundarios que podrían haber estado relacionados con uno de los medicamentos en estudio.

Durante el estudio, algunas personas dejaron de tomar sus medicamentos debido a los efectos secundarios:

- 67 de 248 participantes (27%) en el grupo de vemurafenib + cobimetinib
- 30 de 245 participantes (12%) en el grupo de vemurafenib + placebo

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

La información que aquí se presenta procede de un único ensayo de 495 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF*. Estos resultados ayudaron a los investigadores a comprender mejor los efectos de la combinación de vemurafenib y cobimetinib en el tratamiento del melanoma relacionado con mutaciones en el gen *BRAF*.

Los resultados de este resumen solo son relevantes para pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF* que no hayan recibido antes ningún tratamiento para su enfermedad.

La combinación de vemurafenib y cobimetinib demostró ser un tratamiento más eficaz que el vemurafenib por sí solo en pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación *BRAF*. Los pacientes que recibieron vemurafenib más cobimetinib vivieron más tiempo antes de que su cáncer empeorara que los que recibieron vemurafenib más placebo.

El tipo de efectos secundarios que experimentaron los participantes en el ensayo fueron similares a los observados para los mismos tratamientos en ensayos anteriores.

No hay ningún estudio individual que pueda darnos toda la información sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. Se necesitan muchos pacientes en muchos ensayos para descubrir todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de otros estudios realizados con los mismos medicamentos.

- 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 previstos otros estudios?

Se están llevando a cabo otros ensayos que analizan los efectos y la seguridad de vemurafenib en combinación con cobimetinib como tratamiento contra el cáncer.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en estos sitios 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>

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

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite la [plataforma Ensayos Clínicos de Roche España](#) y complete el formulario de contacto (forpatients.roche.com)

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién organizó y pagó este estudio?

Este estudio fue organizado y pagado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, que tiene su sede en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y otros datos identificativos

El título completo de este estudio es: ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo de vemurafenib versus vemurafenib más GDC-0973 en pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico irreseccable positivo para la mutación *BRAF*^{V600} y no tratados previamente

El ensayo se conoce con el nombre de GO28141 o “coBRIM”.

- El identificador ClinicalTrials.gov de este estudio es: NCT01689519
- El número EudraCT de este estudio es: 2012-003008-11

Referencias

1. Ascierto et al Clinical Cancer Research 2021 (ePub previo a la impresión)
2. Clinicaltrials.gov (NCT01689519)

