

Resultados del ensayo clínico: resumen para legos en la

Estudio de un medicamento (GDC-0919) combinado con otro medicamento (atezolizumab) en pacientes con cáncer que ha crecido o se ha extendido

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, llamados “participantes”.

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

El estudio comenzó en julio de 2015 y finalizó en octubre de 2019. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Ningún estudio puede revelar todo sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Muchos pacientes se ofrecen voluntarios para participar en varios estudios para ayudarnos a averiguar 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 decisiones 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 ayudado 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

Los pacientes que participaron en este estudio han ayudado a los investigadores a recopilar información importante sobre los medicamentos del estudio y cualquier signo de beneficio añadido al combinar los dos medicamentos para el tratamiento de cánceres en diferentes partes del cuerpo.

Información clave sobre este estudio

- Este estudio se realizó para averiguar cuál era la dosis segura para un medicamento (GDC-0919) cuando se combinaba con otro medicamento (atezolizumab) para tratar el cáncer.
- Todos los pacientes recibieron la misma dosis de atezolizumab.
- Los diferentes grupos de pacientes recibieron dosis diferentes de GDC-0919.
- En este estudio se incluyó a 158 pacientes con cáncer de cuatro países.
- Se pensó que el tratamiento combinado con GDC-0919 y atezolizumab era generalmente seguro.
- Aproximadamente el 75 % de los pacientes sufrió efectos secundarios frecuentes y el 10 % sufrió efectos secundarios graves. Se pensó que estos efectos secundarios frecuentes y graves fueron causados por el medicamento del estudio.
- Tomar dos medicamentos juntos no produjo ninguna interacción entre ellos. Cada medicamento se absorbió rápidamente y la cantidad absorbida estaba relacionada con la dosis del medicamento.
- La combinación de los dos medicamentos no mejoró la efectividad de los medicamentos. En función de este hecho, el estudio dejó de incluir a nuevos pacientes.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

Este estudio se realizó para evaluar la seguridad de un tratamiento experimental en pacientes con cáncer (tumores sólidos) que había crecido o se había extendido y que no habían respondido a ningún tratamiento o tratamientos.

Los investigadores querían averiguar qué dosis del medicamento del estudio (GDC-0919) era segura al combinarse con otro medicamento (atezolizumab).

GDC-0919 es un medicamento que bloquea una proteína llamada **IDO1**. El atezolizumab actúa bloqueando una proteína llamada **PD-L1**. Estas proteínas tienen efecto sobre el sistema inmunitario del paciente.

Una función del sistema inmunitario es detectar y eliminar las células cancerosas. Sin embargo, tanto la IDO1 como el PD-L1 permiten que las células cancerosas escapen del sistema inmunitario.

Los investigadores creen que la combinación de GDC-0919 y atezolizumab puede ayudar a estimular el sistema inmunitario de los pacientes con cáncer, y detener o revertir el crecimiento de los tumores.

GDC-0919 se ha investigado previamente en pacientes como **agente único** (“**monoterapia**”), lo que significa que se administró solo sin ningún otro tratamiento contra el cáncer. El atezolizumab también se ha investigado como monoterapia.

La combinación de GDC-0919 y atezolizumab en este estudio es **experimental**; esta combinación no está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

El **tratamiento combinado** se administró a pacientes con cáncer para averiguar qué efectos, buenos o malos, tenían el GDC-0919 y el atezolizumab en los pacientes y en su cáncer.

¿Cuál fue el medicamento del estudio?

El **GDC-0919** es un medicamento del estudio diseñado para actuar sobre la proteína IDO1 del sistema inmunitario.

- La IDO1 se expresa en varios tumores humanos.
- La expresión de IDO1 tiene un efecto sobre el sistema inmunitario: La IDO1 hace que el sistema inmunitario tolere las células cancerosas.
- El GDC-0919 es un medicamento de “**moléculas pequeñas**” que detiene la actividad de la proteína IDO1.
- El GDC-0919 puede mejorar la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer.

El **atezolizumab** es un medicamento del estudio diseñado para actuar sobre la proteína PD-L1 del sistema inmunitario.

- El atezolizumab es un tipo de medicamento conocido como “**inmunoterapia con anticuerpos**”.
- Los anticuerpos son proteínas que solo se unen a un objetivo.

- El atezolizumab se diseñó para unirse únicamente al PD-L1.
- El PD-L1 se expresa en varios tumores humanos.
- El PD-L1 hace que el sistema inmunitario tolere el cáncer.
- El atezolizumab puede unirse al PD-L1 e inactivarlo.
- El atezolizumab puede mejorar la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer.
- El atezolizumab está aprobado para tratar ciertos tipos de cáncer.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Tratamiento combinado

Los investigadores querían averiguar si el GDC-0919 podía combinarse de forma segura con el atezolizumab para el tratamiento del cáncer en pacientes.

La pregunta principal que los investigadores querían responder era:

1. ¿Es seguro y pueden tolerarse los efectos secundarios cuando los pacientes reciben el tratamiento con GDC-0919 y atezolizumab combinados?

Otras preguntas principales que los investigadores querían responder incluían:

2. ¿Cuál es la dosis mayor de GDC-0919 que puede combinarse con una dosis fija de atezolizumab?
3. ¿Qué sucede con el GDC-0919 y el atezolizumab en el organismo cuando se administran como tratamiento combinado?
4. ¿Mejora el tratamiento combinado el resultado para los pacientes en comparación con los estudios en los que los pacientes recibieron estos medicamentos en monoterapia?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Este fue un estudio en “**fase Ib**”, lo que significa que este fue uno de los primeros estudios de GDC-0919. Además, se investigaron diferentes dosis de este medicamento en combinación con otro medicamento.

Este estudio se consideró como “**en abierto**” porque médicos y pacientes sabían qué medicamento estaban recibiendo los pacientes y en qué dosis.

Una parte del estudio se denominó de “**escalada de dosis**”, lo que significa que cada grupo nuevo de pacientes recibía dosis mayores del medicamento. Sin embargo, si un determinado número de pacientes sufría determinados efectos secundarios después de tomar una dosis del medicamento, entonces al siguiente grupo no se le podía administrar una dosis más alta del medicamento.

Mientras que todos los pacientes recibieron la misma dosis de atezolizumab, los investigadores investigaron diferentes dosis de GDC-0919 en grupos pequeños de pacientes. Posteriormente, se incluyó a los pacientes en la “**expansión de la dosis**” para estudiar dos dosis diferentes de GDC-0919 administradas con la misma dosis de atezolizumab. Esto permitió a los investigadores estudiar una dosis concreta de GDC-0919 en combinación con el atezolizumab en un mayor número de pacientes.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

El estudio comenzó en julio de 2015 y finalizó en octubre de 2019. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

El estudio tuvo lugar en 18 centros del estudio en cuatro países, a saber, en Estados Unidos (10 centros), Corea (3 centros), España (3 centros) y Francia (2 centros).

2. ¿Quién participó en este estudio?

Hubo **158 pacientes** que participaron en este estudio. Entre ellos, un paciente no recibió ningún medicamento; 5 pacientes no recibieron GDC-0919 (pero recibieron atezolizumab) y 3 pacientes no recibieron atezolizumab (pero recibieron GDC-0919).

Ciento cincuenta y siete pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquiera de los dos medicamentos proporcionaron resultados sobre la seguridad del tratamiento. Los 158 pacientes proporcionaron resultados sobre el resultado de su enfermedad al final del estudio.

Pacientes:

- El paciente más joven tenía 31 años, mientras que el paciente de mayor edad tenía 80 años. La mitad de los pacientes tenía menos de 60 años (mediana de edad).
- La mayoría de los pacientes (70 %) eran de raza blanca. Más de la mitad de los pacientes (58 %) eran mujeres y menos de la mitad de los pacientes (42 %) eran hombres.
- En este estudio podían participar pacientes con varios tipos diferentes de cáncer, pero solo si los médicos pensaban que no había otro medicamento que pudiera serles útil.
- Algunos pacientes tenían un cáncer “localmente avanzado” que no podía tratarse por completo mediante cirugía o radiación. Otros pacientes presentaban “metastásis”, es decir, su cáncer se había extendido a otras partes del cuerpo.

Los pacientes podían participar en este estudio si:

- Tenían al menos 18 años.
- Tenían un cáncer localmente avanzado o metastásico incurable y no había disponible ningún otro medicamento eficaz.
- Estaban lo bastante sanos como para estar en el estudio, con funcionamiento adecuado del hígado, los riñones y sistema sanguíneo.
- Además, había reglas adicionales para inscribir a pacientes que se incorporaban a los grupos de ampliación de la dosis. Algunos de estos grupos solo inscribieron a pacientes con ciertos tipos de cáncer. En algunos de los grupos se incluyó a pacientes que habían recibido anteriormente un determinado tipo de tratamiento contra el cáncer y habían mostrado mejoras durante algún tiempo antes de que el cáncer reapareciese (recidiva).

Los pacientes no podían participar en el estudio si:

Fecha del resumen para legos en la materia: abril de 2020

- Habían recibido otro tipo de tratamiento contra el cáncer en las 3 últimas semanas antes del inicio de este estudio.
- Presentaban ciertas enfermedades o infecciones en el momento del estudio.
- Habían experimentado ciertas enfermedades o infecciones en el pasado.
- Se sometieron a algún tipo de cirugía mayor en las 4 semanas anteriores.
- No se permitió que participaran en el estudio madres que estaban en periodo de lactancia o mujeres embarazadas.

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

En este estudio, algunos pacientes se incorporaron a los grupos de “escalada de dosis”, mientras que otros se incorporaron a los grupos de “ampliación de la dosis”.

Grupos de escalada de dosis

- Los pacientes recibieron una dosis fija de atezolizumab (1200 mg) por vía intravenosa (i.v.) una vez cada 3 semanas.
- También tomaron comprimidos de GDC-0919 por vía oral dos veces al día.
- Los pacientes en los diferentes grupos recibieron dosis diferentes de GDC-0919.
- Se estudió una dosis de GDC-0919 cada vez en un grupo de pacientes antes de que el siguiente grupo recibiera la siguiente dosis más alta.
- Los pacientes que se incorporaron al estudio antes recibieron dosis más bajas de GDC-0919, mientras que los pacientes que se incorporaron posteriormente recibieron dosis más altas.

Grupo de pacientes por dosis de medicamento	Número de pacientes de este grupo
GDC-0919 (50 mg) + atezolizumab (1200 mg)	6
GDC-0919 (100 mg) + atezolizumab (1200 mg)	7
GDC-0919 (200 mg) + atezolizumab (1200 mg)	12
GDC-0919 (400 mg) + atezolizumab (1200 mg)	6
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	17
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	18
Número total de pacientes en los grupos de escalada de dosis	66

Grupos de escalada de dosis

- Los pacientes en el **grupo A** recibieron GDC-0919 en monoterapia los días 1-21 antes de comenzar el tratamiento de combinación el día 22.
- Los pacientes en el **grupo B** recibieron atezolizumab en monoterapia el día 1 antes de comenzar el tratamiento de combinación el día 22.
- En todos los **demás grupos**, los pacientes tomaron su comprimido de GDC-0919 dos veces al día y recibieron atezolizumab por vía i.v. una vez cada 3 semanas.

- Algunos pacientes se incorporaron a los grupos según el tipo de cáncer que tenían: Cáncer de pulmón no microcítico (**CPNM**); cáncer de células renales (del riñón) (**CCR**); cáncer de mama triple negativo (**CMTN**); cáncer de vejiga urinaria (**CV**).
- Los pacientes se incorporaron al grupo **recidiva-1** si habían recibido un tratamiento en monoterapia dirigido a la vía del PD-L1 y habían respondido al tratamiento durante al menos 6 meses antes de iniciar este estudio.
- Los pacientes se incorporaron al grupo **recidiva-2** si habían recibido un tratamiento en monoterapia dirigido a la vía del PD-L1 y habían respondido al tratamiento durante más de 6 semanas pero menos de 6 meses antes de iniciar este estudio.

Dosis	Grupo	Número de pacientes
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	A-600	10
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	A-1000	1
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	B-600	6
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	B-1000	6
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CPNM-600	16
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CPNM-1000	10
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CCR-600	7
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CMTN-600	11
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CV-600	4
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	CV-1000	4
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	Recidiva-1-600	7
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	Recidiva-1-1000	5
GDC-0919 (600 mg) + atezolizumab (1200 mg)	Recidiva-2-600	3
GDC-0919 (1000 mg) + atezolizumab (1200 mg)	Recidiva-2-1000	2
Número total de pacientes		92

Qué se hizo en el estudio

Los médicos observaron a los pacientes cada cierto tiempo y recogieron muestras de los pacientes para análisis de laboratorio y también realizaron pruebas. Los médicos determinaron cómo reaccionaban los pacientes al medicamento. Anotaron y trataron cualquier efecto secundario.

¿Cuánto medicamento recibieron los pacientes?

La mitad de los pacientes recibió GDC-0919 durante más de 51 días (mediana: 51; intervalo: 1-889).

La mitad de los pacientes recibió atezolizumab durante más de 56 días (mediana: 56; intervalo: 1-1208).

¿Qué pasó con los pacientes del estudio?

Los 157 pacientes (99 %) que recibieron cualquier cantidad de cualquiera de los medicamentos interrumpieron su tratamiento. La mayoría de los pacientes interrumpieron el tratamiento con GDC-0919 (102 pacientes, 65 %) o atezolizumab (116 pacientes, 73 %) porque su enfermedad empeoró (progresión de la enfermedad).

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿Fue seguro y pudieron tolerarse los efectos secundarios cuando los pacientes recibieron el tratamiento con GDC-0919 y atezolizumab combinados?

La mayoría de los pacientes (75 %) notificaron efectos secundarios como resultado del tratamiento combinado. Se observó erupción cutánea en más de una cuarta parte (27 %) de los pacientes; la erupción cutánea se pudo tratar. Se pensó que este tratamiento combinado generalmente se toleraba bien.

Pregunta 2: ¿Cuál fue la dosis mayor de GDC-0919 que pudo combinarse con una dosis fija de atezolizumab?

La dosis mayor de GDC-0919 administrada a los pacientes fue de 1000 mg, dos veces al día, que en general fue segura. Los investigadores no sobrepasaron esta dosis, por lo que no hallaron la dosis que los pacientes no deberían superar.

Pregunta 3: ¿Qué sucede con el GDC-0919 y el atezolizumab en el organismo cuando se administran como tratamiento combinado?

Los investigadores determinaron que cada medicamento se absorbía rápidamente en el organismo. La cantidad absorbida estaba relacionada con la dosis del medicamento. Los investigadores no encontraron ninguna diferencia en lo que ocurrió con cada medicamento cuando se administró a los pacientes como monoterapia o como tratamiento combinado.

Pregunta 4: ¿Mejora el tratamiento combinado el resultado para los pacientes en comparación con los estudios en los que los pacientes recibieron estos medicamentos en monoterapia?

Los resultados no mostraron ningún beneficio claro obtenido de la combinación del GDC-0919 con el atezolizumab. Por lo tanto, el promotor interrumpió el estudio e interrumpió el desarrollo de GDC-0919 en combinación con atezolizumab.

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.

- Ningún participante de este estudio presentó todos los efectos secundarios.
- Algunos pacientes presentaron algunos de los efectos secundarios.

A continuación, se indican los efectos secundarios frecuentes y graves:

Efectos secundarios más frecuentes

Durante este estudio, un total de 117 pacientes (75 %) tuvieron efectos secundarios que se pensó que fueron causados por los medicamentos del estudio.

- 113 pacientes (72 %) tuvieron efectos secundarios que se pensó que fueron causados por GDC-0919.
- 94 pacientes (60 %) tuvieron efectos secundarios que se pensó que fueron causados por atezolizumab.

Se notificaron varios efectos secundarios, pero este resumen solo enumera los más frecuentes causados por cualquiera de los medicamentos del estudio que afectaron a más del 5 % de los pacientes.

Efectos secundarios frecuentes causados por los medicamentos	Número de pacientes (y porcentajes) que tuvieron este efecto secundario
Sensación de cansancio (fatiga)	37 (24 %)
Orina de color inusual (cromaturia)	32 (20 %)
Erupción cutánea	27 (17 %)
Sensación de mareo (náuseas)	20 (13 %)
Falta de hambre (disminución del apetito)	19 (12 %)
Vómitos	13 (8 %)
Sensación de debilidad (astenia)	12 (8 %)
Resultados anómalos en las pruebas hepáticas (aumento de la aspartato aminotransferasa)	12 (8 %)
Diarrea	10 (6 %)
Fiebre (pirexia)	9 (6 %)
Disminución de los glóbulos rojos (anemia)	9 (6 %)
Dolor en las articulaciones (artralgia)	8 (5 %)

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera “grave” si es potencialmente mortal, necesita atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Durante este estudio, 16 pacientes (10 %) notificaron haber tenido un total de 21 acontecimientos adversos graves que se pensó que estaban relacionados con cualquiera de los medicamentos del estudio.

- Dos pacientes tuvieron erupción cutánea.
- Hubo otros 19 efectos secundarios graves que solo se notificaron una sola vez.

Muertes

En este estudio se notificaron un total de 56 fallecimientos de pacientes (36 %).

- 53 pacientes (15 %) fallecieron debido a que su cáncer empeoró (avanzó).
- Un paciente murió por dificultades respiratorias (insuficiencia respiratoria) que se creyó que estaban relacionadas con el tratamiento del estudio.

- Un paciente murió debido a una lesión cerebral (accidente cerebrovascular) que no estaba relacionada con el tratamiento del estudio.
- Un paciente murió por motivos desconocidos.

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 ayudado este estudio a la investigación?

Los resultados presentados aquí se obtuvieron de un único estudio de 158 pacientes con varios tipos diferentes de cáncer. Estos resultados han ayudado a los investigadores a aprender sobre los efectos de la combinación del GDC-0919 con el atezolizumab.

Los efectos secundarios de la combinación de GDC-0919 y atezolizumab por lo general fueron manejables y bien tolerados. Sin embargo, no hubo pruebas claras de que se obtuviera un beneficio mediante la combinación de GDC-0919 con atezolizumab. Por lo tanto, el promotor detuvo el estudio e interrumpió el desarrollo de GDC-0919 en combinación con atezolizumab.

Ningún estudio puede revelar 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 han realizado varios estudios y otros estaban en curso en el momento en que se completó este estudio:

Estudios de GDC-0919:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=GDC-0919&cntry=&state=&city=&dist=>

Estudios de atezolizumab:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=atezolizumab&cntry=&state=&city=&dist=>

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en el siguiente sitio web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471846>

Si desea obtener más información sobre los resultados de este estudio:

- El título completo del artículo científico pertinente es:
“Estudio en fase I del inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) navoximod (GDC-0919) administrado con un inhibidor del PD-L1 (atezolizumab) en tumores sólidos avanzados” (Phase 1 study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) administered with PD-L1 inhibitor (atezolizumab) in advanced solid tumors).
- Los autores del artículo científico son:
Kyung Hae Jung, Patricia LoRusso, Howard Burris, Michael Gordon, Yung-Jue Bang y otros.
- El artículo se ha publicado en la revista:
Clinical Cancer Research; volumen número 25 (número 11), en las páginas 3320 a 3328.

¿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 rellene el formulario de contacto.
<https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- O 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 Ib abierto, de escalada de dosis de la seguridad y farmacología de GDC-0919 administrado con atezolizumab en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos”.

- El número de protocolo de este estudio es GO29779.
- El identificador de Clinicaltrials.gov para este estudio es NCT02471846.