

Resumen de los resultados de un ensayo clínico

Estudio para determinar la seguridad de diferentes dosis de RO7293583 en personas con cáncer de piel (melanoma), la mejor forma de administrar RO7293583 y la manera en que el organismo lo descompone y procesa

Véase el título completo del estudio al final del resumen.

Acerca de este resumen

Este es el resumen de los resultados de un ensayo clínico (denominado «estudio» en este documento), redactado para:

- el público en general y
- las personas que participaron en el estudio (participantes).

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su elaboración (abril de 2023).

El estudio comenzó en octubre de 2020 y se interrumpió prematuramente en julio de 2022 porque la empresa farmacéutica (Roche) decidió dar prioridad al desarrollo de otros medicamentos potencialmente más impactantes y no porque un número excesivo de participantes hubieran sufrido efectos secundarios preocupantes.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los obtenidos en 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 decisiones relacionadas con 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. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Glosario

- Melanoma = tipo de cáncer de piel que se desarrolla en las células (melanocitos) que producen melanina, el pigmento que confiere su color a la piel y los ojos.

Damos las gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron han ayudado a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre el melanoma y el medicamento estudiado, RO7293583.

Información esencial sobre este estudio

- Este estudio se llevó a cabo para evaluar:
 - La dosis más alta de RO7293583 que podría administrarse con seguridad y la forma más segura de administrarlo.
 - El número y la gravedad de los efectos secundarios al administrar RO7293583 con o sin un medicamento a modo de pretratamiento.
 - El modo en que el organismo procesa el RO7293583.
- En este estudio participaron 20 personas de 6 países.
- El principal hallazgo fue que el RO7293583 (en una dosis de hasta 0,4 mg) administrado en una vena cada 3 semanas fue bien tolerado y que los efectos secundarios fueron controlables con o sin asistencia médica.
- La cantidad de RO7293583 en la sangre tardó entre 3 y 5 días en reducirse a la mitad; casi la mitad de todos los participantes generaron anticuerpos contra RO7293583 que probablemente impidieron que funcionara correctamente.
- Ocho de cada 20 participantes tratados con RO7293583 presentaron un efecto secundario grave.
- El estudio se canceló y no se incluyeron los participantes previstos porque la empresa farmacéutica (Roche) decidió dar prioridad al desarrollo de otros medicamentos potencialmente más impactantes y no porque un número excesivo de participantes hubieran sufrido efectos secundarios preocupantes.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

El melanoma es un tipo de cáncer que suele aparecer en la piel. También puede aparecer en otras partes del cuerpo, como los ojos o el interior de la boca o la nariz, aunque es raro.

Los cánceres se «estadifican» para describir cuánto han crecido. Cuando se diagnostica en estadios iniciales (estadios 0 a II), el melanoma suele tratarse con cirugía. En estadios avanzados (estadios III a IV), el melanoma ha crecido (conocido como «avanzado») o se ha extendido a otros órganos del cuerpo (denominado «metastásico») y es más difícil de tratar. Los tratamientos actuales del melanoma avanzado y metastásico que no puede extirparse mediante cirugía tienen por objeto reducir los síntomas y prolongar la vida. Entre ellos figuran quimioterapia, radioterapia, tratamientos dirigidos contra el melanoma con un cambio (mutación) específico e inmunoterapias. Estos tratamientos han mejorado los resultados de la enfermedad en las personas con melanoma avanzado o metastásico. Sin embargo, no funcionan en todos los casos, o dejan de hacerlo después de un tiempo, y reaparece el cáncer. No funcionan bien en los tipos de melanoma metastásico que afectan a los ojos y al revestimiento interno del cuerpo (por ejemplo, boca, nariz y genitales).

Se necesitan nuevos medicamentos para el melanoma avanzado o metastásico que no puede extirparse mediante cirugía o que no responde al tratamiento actual.

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

Este estudio se centró en un fármaco experimental llamado **RO7293583**.

- El RO7293583 se considera un fármaco experimental porque las autoridades sanitarias aún no lo han aprobado para tratar el melanoma avanzado o metastásico.
- El RO7293583 se une a una proteína llamada TYRP1 en las células del melanoma. También se une a las células del sistema inmunitario que destruyen el cáncer. De este modo, se aproximan los dos tipos de células.
- Esto podría suponer que el RO7293583 ayudará a las células inmunitarias a encontrar y destruir las células del melanoma.
- En este estudio se administró RO7293583 a personas por primera vez.

El **obinutuzumab** es un medicamento existente que se administra a personas con determinados tipos de cáncer denominados linfoma y leucemia, en los que un tipo de glóbulos blancos, llamados «linfocitos B», se vuelven cancerosos.

- Se pronuncia como se escribe.
- En este estudio se utilizó como medicamento experimental a modo de pretratamiento porque no está aprobado para tratar el melanoma.

El **tocilizumab** es un medicamento existente que se utiliza para tratar a personas que sufren un efecto secundario llamado «síndrome de liberación de citocinas», que puede aparecer poco después de la administración del medicamento mediante infusión (en una vena).

- Se pronuncia como se escribe.
- Se considera un «medicamento de rescate» y no es un tratamiento para el melanoma.
- En este estudio se utilizó como medicamento experimental porque no está aprobado para tratar el síndrome de liberación de citocinas debido a RO7293583.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Los investigadores realizaron este estudio para averiguar la dosis de RO7293583 que debía administrarse a las personas con melanoma al administrarlo con o sin obinutuzumab a modo de pretratamiento y cómo procesaba el organismo el RO7293583 (consulte el apartado 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»).
- También querían averiguar qué tipo de efectos secundarios sufrieron los participantes (consulte el apartado 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?»).

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

1. ¿Cuál es la dosis más alta de RO7293583 que podría administrarse con seguridad y la forma más segura de administrarlo?
2. ¿Cuántos participantes presentan efectos secundarios al administrar RO7293583 con o sin un medicamento a modo de pretratamiento?
3. ¿Cómo descompone y procesa el organismo el RO7293583?

¿De qué tipo de estudio se trató?

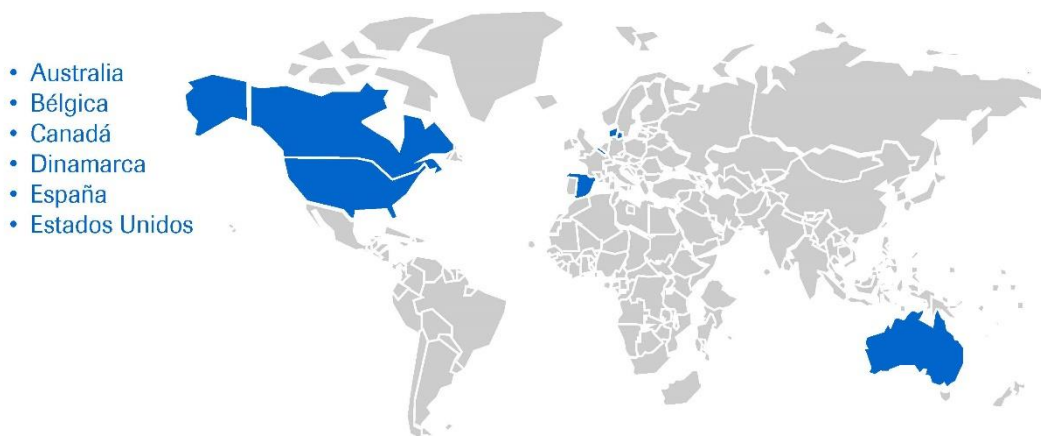
Se trató de un estudio de «fase 1». Este estudio fue el primero realizado con RO7293583 en personas. Un pequeño número de personas con diferentes tipos de melanoma que se había diseminado por el organismo recibieron RO7293583.

Este estudio tuvo un diseño «abierto», lo que significa que los participantes en el estudio y los médicos del estudio conocieron los tratamientos que se administraron.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar el estudio?

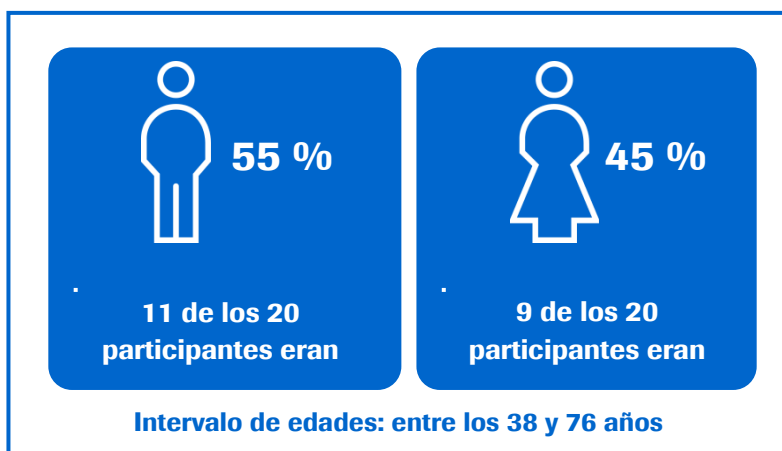
El estudio comenzó en octubre de 2020 y se interrumpió prematuramente. En este resumen se presentan los resultados del estudio hasta el momento de su interrupción en julio de 2022.

El estudio se llevó a cabo en nueve centros de 6 países de Europa, Australia y Norteamérica. El mapa siguiente muestra los países donde se llevó a cabo este estudio.



2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron 20 personas con melanoma que se había extendido por el cuerpo.



Los participantes debían cumplir ciertos criterios médicos para poder participar en el estudio. Esto se hizo para garantizar que el medicamento del estudio se administrara a los participantes de la forma más segura posible y para que los investigadores pudieran comprobar cómo había funcionado el medicamento del estudio en personas con una enfermedad similar. A continuación se enumeran los principales criterios que debían cumplir los participantes.

En el estudio pudieron participar personas con:

- Cáncer de piel que se hubiera extendido por el cuerpo (melanoma cutáneo en estadio III o IV) y no pudiera extirparse mediante cirugía.
o
- Cáncer de piel que afectara al revestimiento interno del cuerpo (como la boca, garganta, nariz o genitales, conocido como «melanoma de mucosas») o al ojo (conocido como «melanoma de úvea»), se hubiera extendido por el cuerpo y no pudiera extirparse mediante cirugía ni tratarse con el tratamiento habitual.

En el estudio no pudieron participar personas con:

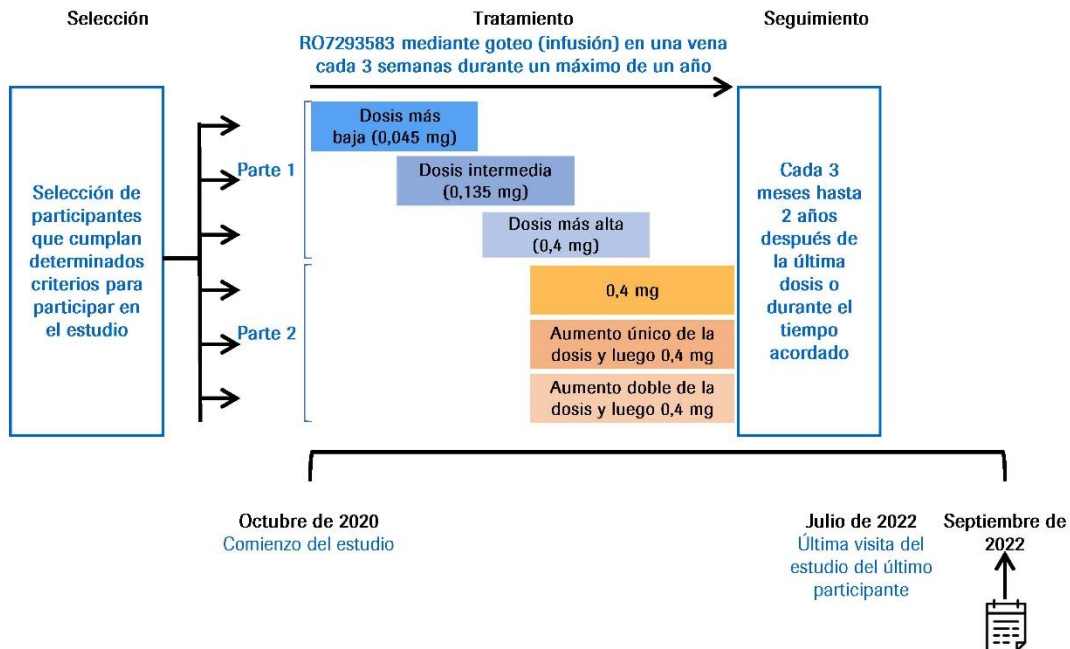
- Cáncer de piel que se hubiera extendido al cerebro o la médula espinal, a menos que se hubiera tratado y no causara síntomas.
- Determinadas enfermedades, como problemas que afectan a la piel, los ojos, los oídos o el corazón, otro tipo de cáncer, infecciones o hipertensión arterial no controlada; tampoco pudieron participar embarazadas ni mujeres que estuviera amamantando.

3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

El estudio tuvo dos partes. En cada parte, los grupos de tratamiento fueron:

- **Parte 1: RO7293583:** administrado mediante goteo (infusión lenta) en una vena cada 3 semanas, con administración de la dosis completa de una sola vez. Cuatro participantes recibieron una de tres dosis posibles (0,045, 0,135 o 0,4 mg).
- **Parte 2: RO7293583:** administrado mediante goteo (infusión lenta) en una vena cada 3 semanas, con administración de la dosis en una de tres formas posibles:
 - Siete participantes recibieron 0,4 mg, con administración de la dosis completa cada 3 semanas.
 - Cinco participantes recibieron primero una dosis más baja, seguido de 0,4 mg 3 semanas después y, posteriormente, cada 3 semanas (lo que se conoce como «administración con aumento único de la dosis»).
 - Cinco participantes recibieron primero una dosis parcial baja el día 1, una dosis parcial más alta el día 8 y, posteriormente, la dosis completa (0,4 mg) administrada de una vez 2 semanas después y, posteriormente, cada 3 semanas (lo que se conoce como «administración con doble aumento de la dosis»).
- En el estudio debía incluirse un máximo de 310 participantes; sin embargo, solo se incorporó un pequeño número al estudio antes de su interrupción.
- Se había previsto administrar RO7293583 a algunos participantes en forma de inyección bajo la piel, pero el estudio se interrumpió antes de que sucediera esto.
- Los investigadores predijeron que el RO7293583 funcionaría mejor en una dosis de aproximadamente 40 mg al administrarlo en infusión (en una vena). La dosis máxima que se administró a los participantes antes de la interrupción del estudio fue de 0,4 mg.

Una vez que los participantes acabaron de recibir la medicación del estudio, se les pidió que acudieran al centro del estudio para realizar dos visitas más, con el fin de comprobar su estado general de salud. El diagrama de flujo del estudio muestra todas las etapas previstas en el estudio.



El estudio se interrumpió de forma prematura, de modo que el símbolo que aparece en el cronograma (📅) indica cuándo se recogió la información que contiene este resumen: después de casi dos años (diciembre de 2022).

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Pregunta 1: ¿Cuál es la dosis más alta de RO7293583 que podría administrarse con seguridad y la forma más segura de administrarlo?

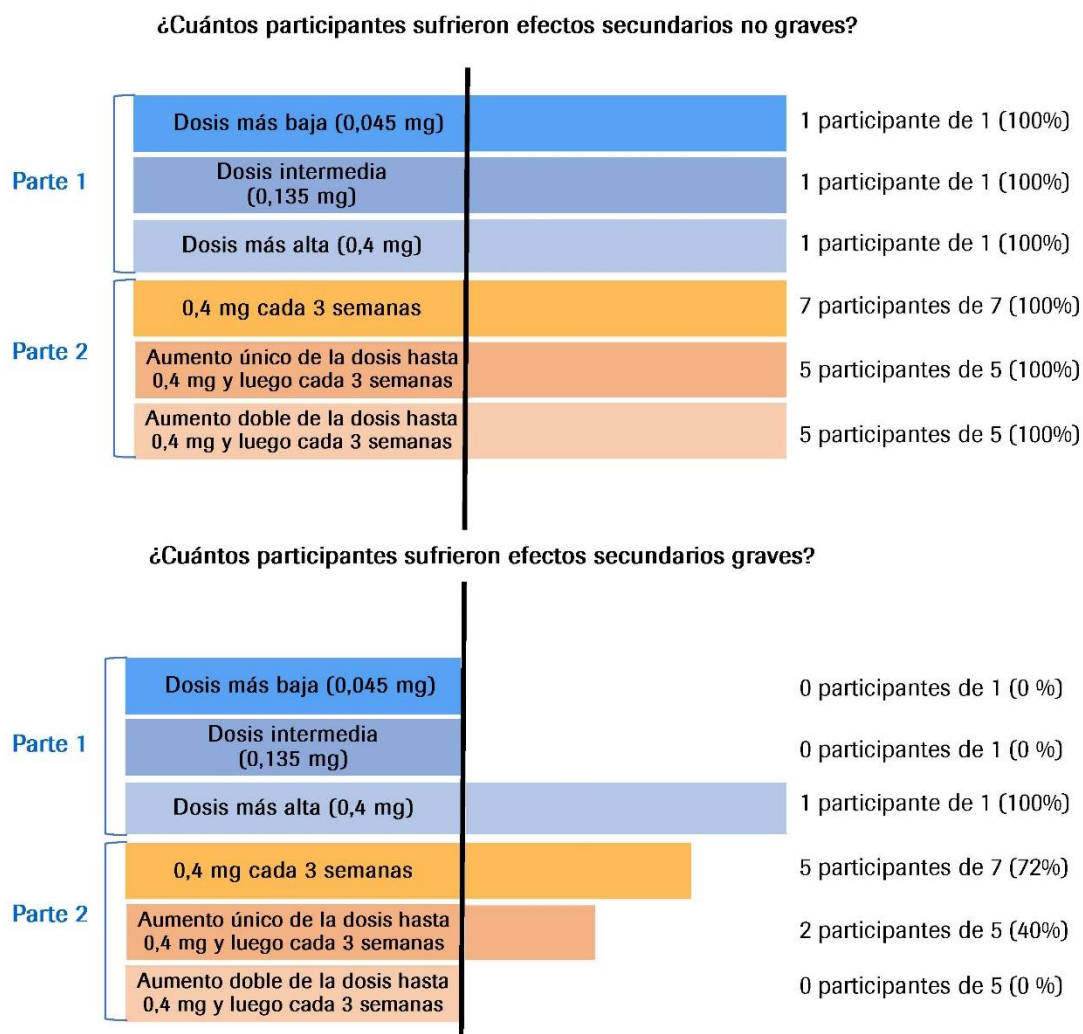
Los efectos secundarios son problemas médicos (por ejemplo, mareo) que se producen durante un estudio. Los efectos secundarios graves son los que provocan una hospitalización no programada (o una hospitalización durante más tiempo del previsto), son potencialmente mortales o causan una discapacidad a largo plazo o la muerte. Tan sólo se muestran los efectos secundarios que los médicos consideraron relacionados con el medicamento del estudio.

La dosis máxima de RO7293583 que se administró antes de interrumpir el estudio fue de 0,4 mg. Dado que el estudio se interrumpió prematuramente, los investigadores no administraron dosis altas de RO7293583 a los participantes según lo previsto. Esto supone que no encontraron la dosis máxima más alta de RO7293583 que podría administrarse antes de surgir efectos secundarios incontrolables o intolerables. Todos los participantes en las partes 1 y 2 sufrieron al menos un efecto secundario que no se consideró grave después de recibir RO7293583.

La mayoría de los participantes (1 de 1 en la parte 1 y 5 de 7 en la parte 2) que recibieron la dosis más alta (0,4 mg) completa (con la primera dosis) sufrieron efectos secundarios

graves. El número de participantes que presentaron efectos secundarios graves fue menor al administrar una dosis más baja de RO7293583 antes de la dosis prevista de 0,4 mg cada 3 semanas (en la parte 2).

En la imagen siguiente se muestra el porcentaje de participantes que sufrieron efectos secundarios en cada grupo. Los tipos de efectos secundarios se describen en el apartado 5 (¿Cuáles fueron los efectos secundarios?).



Pregunta 2: ¿Cuántos participantes presentaron efectos secundarios al administrar RO7293583 con o sin un medicamento a modo de pretratamiento?

Algunos participantes debían recibir obinutuzumab a modo de pretratamiento por si su organismo generaba anticuerpos contra RO7293583 que pudieran impedir que funcionara correctamente. Dado que el estudio se interrumpió prematuramente, ningún participante recibió RO7293583 con obinutuzumab como pretratamiento.

El número de participantes que presentaron efectos secundarios al administrar RO7293583 sin obinutuzumab se ha descrito anteriormente.

Pregunta 3: ¿Cómo procesa el organismo el RO7293583?

- El RO7293583 se detectó en la sangre inmediatamente después de su administración y su concentración se redujo a la mitad en un plazo de entre 3 y 5 días.
- Casi la mitad de todos los participantes (9 de 20) generaron anticuerpos que eliminaron el RO7293583 de la sangre, lo que probablemente impediría que funcionara correctamente como tratamiento del melanoma.

En este apartado sólo se muestran los resultados más importantes de este estudio. En los sitios web indicados al final de este resumen puede encontrar más información sobre todos los demás resultados (consulte el apartado 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (por ejemplo, mareo) que se producen durante el estudio.

- Se describen en este resumen porque el médico del estudio considera que dichos efectos secundarios estuvieron relacionados con los tratamientos administrados en el estudio.
- No todos los participantes en este estudio experimentaron todos los efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden ser desde leves hasta muy graves y ser diferentes en cada persona.
- Es importante saber que los efectos secundarios aquí descritos corresponden exclusivamente a este estudio. Por consiguiente, los efectos secundarios indicados podrían ser diferentes de los observados en otros estudios.
- En los apartados siguientes se enumeran los efectos secundarios graves y frecuentes.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera «grave» si es potencialmente mortal, motiva la hospitalización (o la prolonga) o causa problemas duraderos.

Durante este estudio, 1 de cada 4 participantes (8 de los 20) presentó un efecto secundario que se consideró grave (consulte también el apartado 4). En los 8 participantes consistió en un «síndrome de liberación de citocinas», una reacción excesiva del sistema inmunitario a la infusión del medicamento del estudio. Un

participante precisó un único tratamiento con tocilizumab (en forma de goteo [infusión lenta] en una vena) debido al síndrome de liberación de citocinas.

Doce de los 20 participantes habían fallecido de cáncer cuando se interrumpió el estudio. Ninguno de los participantes falleció por efectos secundarios que podrían haber estado relacionados con uno de los medicamentos del estudio.

Durante el estudio, ninguno de los participantes decidió dejar de recibir el medicamento por efectos secundarios.

Efectos secundarios más frecuentes

Durante este estudio, los 20 participantes sufrieron un efecto secundario que no se consideró grave.

Los efectos secundarios más frecuentes se muestran en la tabla siguiente; estos efectos secundarios afectaron al menos a 1 de cada 5 participantes (20 %) en todos los grupos de tratamiento. Algunos pacientes sufrieron más de un efecto secundario, por lo que están incluidos en más de una fila de la tabla.

Efectos secundarios más frecuentes notificados en este estudio	Participantes tratados con R07293583 (20 participantes en total)
Reacción excesiva del sistema inmunitario a la infusión del medicamento del estudio (síndrome de liberación de citocinas)	60 % (12 de 20)
Erupción cutánea	35 % (7 de 20)
Cansancio extremo (fatiga)	25 % (5 de 20)
Fiebre	20 % (4 de 20)
Picor	20 % (4 de 20)
Erupción cutánea con zonas planas y elevadas	20 % (4 de 20)

Otros efectos secundarios

En los sitios web indicados al final de este resumen (consulte el apartado 8) puede encontrar más información sobre otros efectos secundarios (no mostrada en los apartados anteriores).

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

La información aquí presentada procede de un único estudio de 20 participantes con diferentes tipos de cáncer de piel (melanoma) que se había extendido por el cuerpo. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor el melanoma y el R07293583.

- El RO7293583 (en una dosis de hasta 0,4 mg) administrado cada 3 semanas en infusión (en una vena) fue bien tolerado y los efectos secundarios fueron controlables.
- La concentración sanguínea de RO7293583 tardó entre 3 y 5 días en reducirse a la mitad y casi la mitad de todos los participantes generaron anticuerpos que eliminaron el RO7293583 de la sangre.
- Ocho de los 20 participantes que recibieron RO7293583 sin el medicamento a modo de pretratamiento sufrieron un efecto secundario grave de síndrome de liberación de citocinas; tan sólo uno de ellos precisó tratamiento con tocilizumab.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento. Se necesita la participación de muchas personas en un gran número de estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los obtenidos en 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 decisiones relacionadas con su tratamiento.**

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, no estaba previsto realizar más estudios para evaluar el RO7293583.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04551352>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000793-18/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-ro7293583-in-participants-with-unresectable--00455.html>

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

Si después de leer este resumen aún le quedan preguntas:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-ro7293583-in-participants-with-unresectable--00455.html>
- Póngase en contacto con un representante de la oficina local de Roche.

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

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico responsable de su tratamiento.

¿Quién ha organizado y financiado este estudio?

Este estudio ha sido organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede en Basilea, Suiza.

Título completo del estudio y demás información identificativa

El título completo de este estudio es: «Estudio de fase I abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de RO7293583, un estimulador de linfocitos T CD3 dirigido a TYRP1, en participantes con melanoma metastásico».

- El código del protocolo correspondiente a este estudio es: BP42169.
- El identificador de este estudio en ClinicalTrials.gov es: NCT04551352.
- El número EudraCT de este estudio es: 2020-000793-18.