

Resumen de los resultados del ensayo clínico

Estudio para comprobar si la combinación de tres fármacos — atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib— es eficaz y segura en personas con cáncer de colon o recto después de que la quimioterapia no haya funcionado

Véase al final del resumen el título completo del estudio.

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.

Este resumen se basa en la información conocida en el momento de su redacción (julio de 2020). Es posible que ahora se conozca más información.

El estudio empezó en septiembre de 2016 y terminó en junio de 2019. Este resumen se redactó una vez finalizado el estudio.

Un estudio no nos puede decir todo sobre los posibles efectos secundarios de un medicamento y su forma de actuar. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para saber lo más posible de un medicamento. 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 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?

Gracias a las personas que participaron en este estudio

Las personas que participaron ayudaron a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre el cáncer de colon o recto y sobre su tratamiento con un medicamento llamado atezolizumab (el fármaco del estudio) combinado con otros medicamentos llamados bevacizumab y cobimetinib.

Información importante sobre este estudio

- Este estudio se llevó a cabo para:
 - Comprobar si la combinación de los tres medicamentos del estudio — atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib— funciona (¿reduce el tamaño de los tumores y cuánto tiempo tarda en empeorar el cáncer?) en personas con cáncer de colon o recto (a veces denominado cáncer intestinal) cuya enfermedad empeoró después de recibir la quimioterapia habitual.
 - Comprobar si la combinación de atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib es segura en personas con cáncer de colon o recto (¿cuántas personas han sufrido efectos secundarios?).
- Los participantes en este estudio se asignaron a uno de los tres grupos: **grupo 1**, **grupo 2** o **grupo 3**.
 - Todos los pacientes de los **grupos 1 a 3** recibieron atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib.
 - El **grupo 1** empezó antes que el **grupo 2** y el **grupo 3** para que los médicos pudieran saber primero si esta combinación era segura.
 - Se incluyeron pacientes en el **grupo 2** para obtener más información sobre cómo gestionaban esta combinación y también para comprobar cómo funcionaba.
 - Se incluyeron pacientes en el **grupo 3** por el mismo motivo que en el **grupo 2**, pero también porque estaban dispuestos y podían donar muestras de su tumor durante el tratamiento del estudio.
- En este estudio participaron 49 personas de 2 países.
- En los **grupos 1, 2 y 3** participaron diferentes personas y sus resultados se muestran juntos.
- El estudio demostró lo siguiente:
 - Los tumores disminuyeron de tamaño en 5 de las 49 personas del estudio (o en 1 de cada 10 personas [10 %]) en los **grupos 1 a 3** que habían recibido atezolizumab en combinación bevacizumab y cobimetinib durante casi 2 años (21 meses).
 - Los tumores aumentaron de tamaño en 9 de las 49 personas del estudio (o en 18 de cada 100 personas [18 %]).
 - En los **grupos 1 a 3**, el cáncer empeoró unos 6 meses después de empezar a recibir atezolizumab en combinación con bevacizumab y cobimetinib.
- En los **grupos 1 a 3**, el 33 % (16 de 49 personas en el estudio o 33 de cada 100 personas) de los pacientes tratados con atezolizumab en combinación con bevacizumab y cobimetinib durante un máximo de 2 años presentó al menos un efecto secundario grave (un efecto secundario grave es cualquier efecto secundario que cause la muerte, sea potencialmente mortal, requiera hospitalización o prolongue la estancia hospitalaria).
- En el momento de redactar este resumen, el estudio ha finalizado (en junio de 2019).

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se llevó a cabo este estudio?

Las personas que tienen cáncer de colon o recto (a veces denominado cáncer intestinal) que se ha extendido a otras partes del cuerpo suelen ser tratadas con un tipo de tratamiento llamado «quimioterapia». Los médicos tratan a las personas solo con quimioterapia o con quimioterapia y otros tratamientos. Algunos de los productos de quimioterapia más utilizados son el5-fluorouracilo, el oxaliplatino y el irinotecán.

La quimioterapia se administra a veces con un tipo de medicamento denominado «antiangiogénico». Este medicamento impide que las células cancerosas formen los vasos sanguíneos nuevos que necesitan para crecer. Los medicamentos antiangiogénicos se denominan medicamentos «dirigidos» porque diferencian entre las células cancerosas y las células sanas normales y «se dirigen» únicamente a las células cancerosas. Hay otros tipos de medicamentos dirigidos que impiden el crecimiento de los tumores evitando que las células cancerosas se dividan en células nuevas.

La quimioterapia y los medicamentos dirigidos no funcionan en todos los casos, o pueden funcionar durante poco tiempo cada vez que se administran y el cáncer puede empeorar de nuevo. Algunas personas tienen que dejar de tomar estos medicamentos porque los efectos secundarios son demasiado intensos.

A veces, estas personas reciben un tratamiento llamado inmunoterapia, que es un medicamento que ayuda al sistema inmunitario a atacar los tumores. Como la quimioterapia, la inmunoterapia funciona mejor en unas personas que en otras y a veces funciona solo durante poco tiempo. Esto se debe a que las células tumorales pueden «ocultarse» del sistema inmunitario o aprender a «escapar» de los ataques de dicho sistema.

La administración de inmunoterapia con dos medicamentos dirigidos diferentes por primera vez a personas con cáncer de colon o recto se asemeja a un «triple ataque» contra el cáncer. Este triple ataque funciona mejor que cualquiera de los medicamentos por separado.

En este estudio, los investigadores querían comprobar si la combinación de un inmunoterápico con dos medicamentos dirigidos diferentes reduciría los tumores en personas con cáncer de colon o recto.

Los investigadores también querían comprobar si la combinación de los tres medicamentos es segura. Los participantes del estudio tenían un cáncer de colon o recto que había empeorado después de recibir quimioterapia.

¿Cuáles fueron los medicamentos del estudio?

En este estudio se evaluó un medicamento llamado «atezolizumab» (conocido por su nombre comercial, Tecentriq®).

- El sistema inmunitario del organismo combate enfermedades como el cáncer. Sin embargo, las células tumorales pueden impedir que el sistema inmunitario ataque el cáncer. El atezolizumab libera este bloqueo para que el sistema inmunitario sea capaz de luchar contra las células tumorales.
- Cuando un paciente recibe atezolizumab, su tumor (cáncer) puede disminuir de tamaño.
- Este medicamento es un tipo de inmunoterapia.

En este estudio, el atezolizumab se administró junto con otros dos medicamentos llamados bevacizumab (conocido por su nombre comercial Avastin®) y cobimetinib (conocido por su nombre comercial Cotellic®).

- **Bevacizumab**

- Los tumores desarrollan sus propios vasos sanguíneos para obtener alimentos y oxígeno de la sangre. Para ello, el tumor necesita una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El bevacizumab bloquea el VEGF e impide que el tumor desarrolle vasos sanguíneos, por lo que deja de recibir nutrientes y no puede crecer.
- Este es un medicamento «antiangiogénico»

- **Cobimetinib**

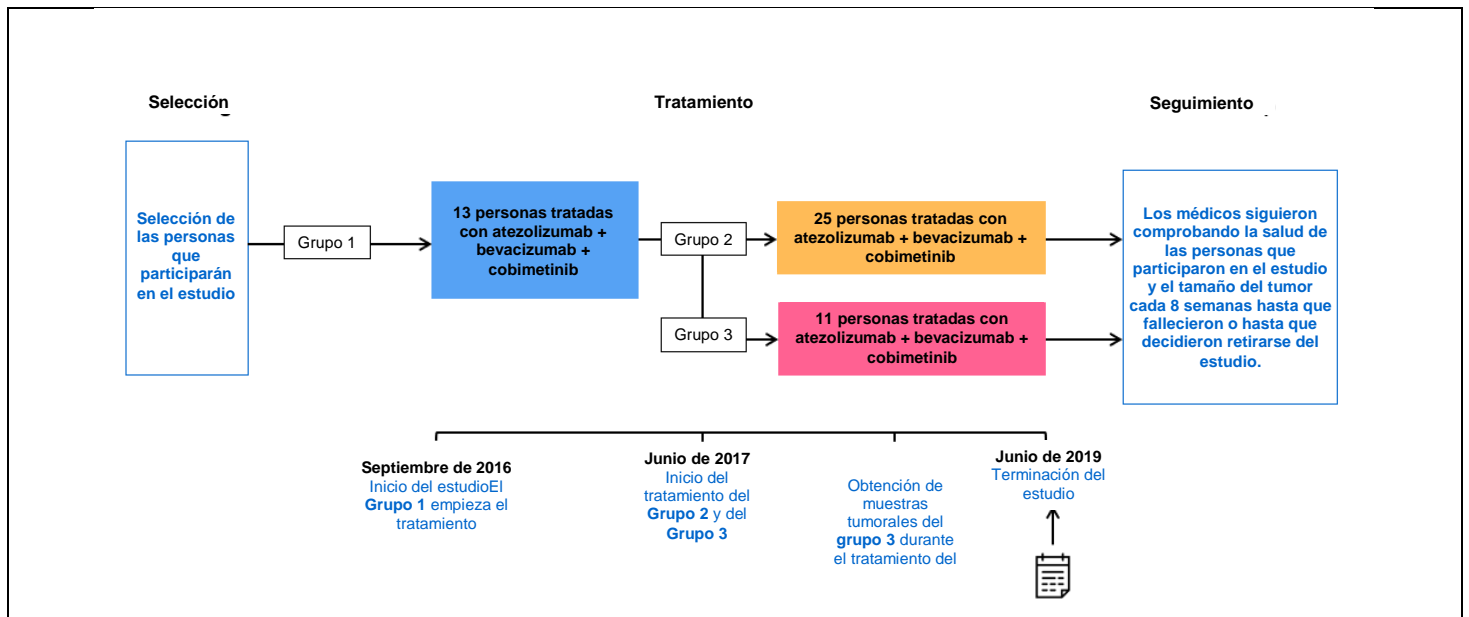
- Los tumores crecen mediante la división de sus células en otras nuevas, y para ello necesitan proteínas. Estas proteínas también pueden ayudar al cáncer a ocultarse del sistema inmunitario del organismo. El cobimetinib bloquea determinadas proteínas, como las cinasas 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK1 y 2), lo que detiene el crecimiento del tumor y lo hace más vulnerable al ataque del sistema inmunitario.
- Este medicamento es un medicamento dirigido.


- Los investigadores administraron a todos los pacientes atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib para comprobar si esta combinación reducía los tumores o lograba que dejaran de crecer, así como para ver cuántas personas tenían efectos secundarios al tomar estos medicamentos en combinación.

Cómo se realizó el estudio

Durante el estudio:

- Todos los pacientes del **grupo 1** recibieron atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib (a partir de septiembre de 2016).
- Si la combinación de medicamentos del estudio era segura para las personas del **grupo 1**, las personas de los **grupos 2 y 3** empezaban a tomar la misma combinación (atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib) en la misma dosis, a partir de junio de 2017.
 - Se incluyeron pacientes en el **grupo 2** para obtener más información sobre cómo gestionaban esta combinación y también para comprobar cómo funcionaba.
 - Se incluyeron pacientes en el **grupo 3** por el mismo motivo que en el **grupo 2**, pero también porque estaban dispuestos y podían donar muestras de su tumor durante el tratamiento del estudio. La información obtenida a partir de estas muestras se utilizará para determinar si se puede predecir qué tipo de tumores se reducirán y cuáles podrían impedir que surtieran efecto los medicamentos del estudio.
- En los **grupos 1, 2 y 3** participaron diferentes personas y sus resultados se muestran juntos.
- Esta imagen muestra lo que sucedió en el estudio.



- Este estudio ha finalizado. El símbolo  del calendario indica cuándo se recopiló la información de este resumen: en junio de 2019, casi 3 años después del comienzo del estudio. En ese momento, los 49 pacientes que recibieron el tratamiento lo habían suspendido porque el promotor del estudio lo interrumpió prematuramente, porque decidieron abandonar el estudio prematuramente o porque fallecieron. Cuando terminó el estudio, se pidió a los participantes que acudieran al centro del estudio para realizar más visitas con el fin de comprobar su estado general de salud.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

- Los investigadores querían saber si la combinación de atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib reduciría el tamaño de los tumores en personas con cáncer de colon o recto o ver cuánto tiempo podrían permanecer en tratamiento antes de que el cáncer empeorase (examinando los resultados de los **grupos 1 a 3**)
 - Consulte el apartado 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?».
- También querían averiguar la seguridad de esta combinación de medicamentos del estudio, para lo cual comprobaron cuántas personas tuvieron efectos secundarios cuando tomaron los tres medicamentos juntos durante este estudio (examinando los resultados de los **grupos 1-3**).
 - Consulte el apartado 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?».

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

- ¿Cuántas personas de los **grupos 1 a 3** tenían tumores más pequeños que pudieran medirse después de tomar el medicamento?
- En los **grupos 1 a 3**, ¿cuánto tiempo transcurrió entre el comienzo del estudio y el empeoramiento del cáncer?
- En las personas de los **grupos 1 a 3** cuyos tumores disminuyeron de tamaño durante el estudio, ¿cuánto tiempo transcurrió hasta que el cáncer empeoró?
- ¿Fue segura la combinación de estos medicamentos? ¿Cuántas personas presentaron efectos secundarios al tomar los tres medicamentos juntos durante este estudio?

¿De qué tipo de estudio se trataba?

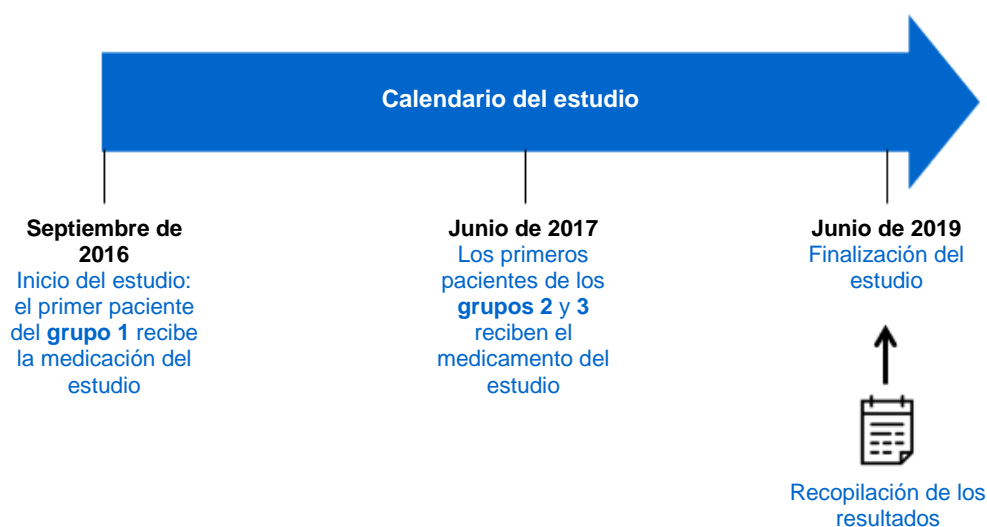
Fue un estudio de «fase 1», lo que significa que fue el primer estudio de atezolizumab administrado junto con bevacizumab y cobimetinib. Este fue también el primer estudio de una combinación de medicamentos para el cáncer de colon o recto que no incluía quimioterapia. Un pequeño número de personas con cáncer de colon o


recto recibieron atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib, y los investigadores realizaron pruebas médicas a los participantes para obtener más información sobre la combinación de tres fármacos.

Este es un estudio «abierto». Esto significa que los participantes en el estudio y los médicos del estudio conocían los medicamentos que recibían los pacientes.

¿Cuándo y dónde se llevó a cabo el estudio?

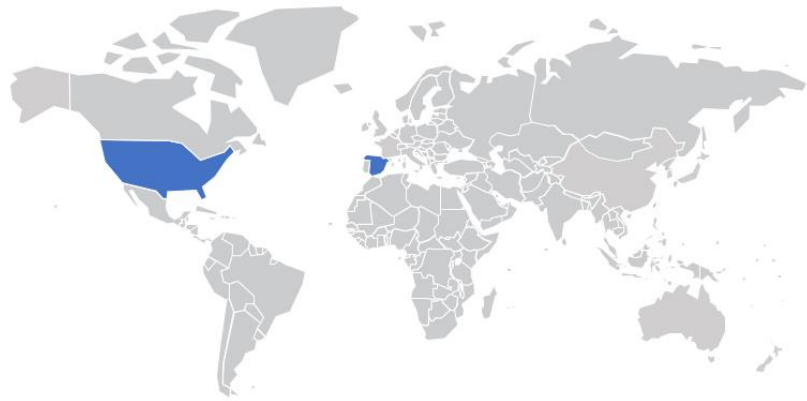
El estudio empezó en septiembre de 2016 y terminó en junio de 2019. Este resumen incluye los resultados hasta junio de 2019.



Este estudio ha finalizado. El símbolo  del calendario indica cuándo se recopiló la información de este resumen: después de que el estudio finalizara en junio de 2019.

El estudio se llevó a cabo en 6 centros de Estados Unidos y España.

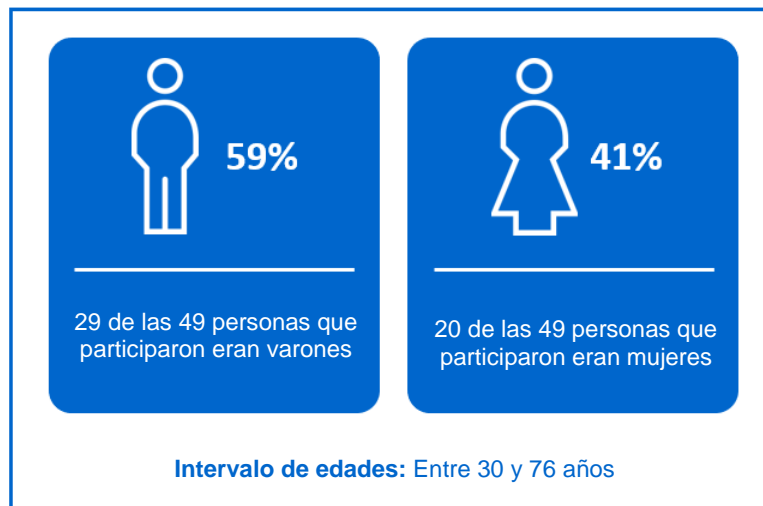
- EE. UU.
- España



2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron 49 adultos con cáncer de colon o recto que se había extendido a otras partes del cuerpo y no podía curarse con cirugía. Antes de empezar el estudio, los participantes habían observado que el cáncer había empeorado después de recibir uno o más ciclos de quimioterapia convencional con los medicamentos 5-fluorouracilo y oxaliplatino o irinotecán.

A continuación, se facilita más información sobre las personas que participan en el estudio.



3. ¿Qué ocurrió durante el estudio?

En esta tabla figuran los grupos del estudio, los fármacos que recibieron y su frecuencia.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Número de personas tratadas con atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib	13	25	11
Cuándo y cómo se administraron los medicamentos	Atezolizumab y bevacizumab se inyectaron por vía intravenosa una vez cada 2 semanas Cobimetinib se tomó por vía oral todos los días durante 21 de cada 28 días		

4. ¿Cuáles son los resultados del estudio en este momento?

Pregunta 1: ¿Cuántas personas de los **grupos 1 a 3** tenían tumores más pequeños que pudieran medirse después de tomar el medicamento?

Los investigadores recopilaron información sobre cuántas personas de los **grupos 1 a 3** tenían tumores más pequeños hasta casi 2 años (21 meses) después de empezar a recibir atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib.

- Los tumores disminuyeron de tamaño en 5 de 49 personas del estudio (o en 1 de cada 10 personas [10 %]).
- Los tumores se mantuvieron aproximadamente del mismo tamaño y no aumentaron de tamaño en 27 de las 49 personas del estudio (o en 55 de cada 100 personas [55 %]).
- Los tumores aumentaron de tamaño en 9 de las 49 personas del estudio (o en 18 de cada 100 personas [18 %]).
- En ningún participante desapareció el tumor después del tratamiento.

Pregunta 2: En los **grupos 1 a 3**, ¿cuánto tiempo transcurrió entre el comienzo del estudio y el empeoramiento del cáncer?

En los **grupos 1 a 3**, los investigadores examinaron cuánto tiempo transcurrió antes de que empeorase el cáncer; esta información se recopiló durante 21 meses.

- El estudio reveló que el cáncer empeoró unos 6 meses después de empezar a recibir atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib (en algunas personas el cáncer tardó más tiempo en empeorar y en otras empeoró antes de los 6 meses).

Pregunta 3: En el caso de las personas de los **grupos 1 a 3** cuyos tumores disminuyeron de tamaño durante el estudio, ¿cuánto tiempo transcurrió hasta que el cáncer empeoró?

Los investigadores observaron a las personas cuyos tumores habían disminuido de tamaño durante el estudio y registraron cuánto tiempo tardó el cáncer en empeorar de nuevo. Esta información se recopiló desde el comienzo del estudio hasta junio de 2019.

- En el caso de las personas de los **grupos 1 a 3** que tenían tumores que disminuyeron de tamaño durante el tratamiento con atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib, el cáncer empeoró en unos 6 meses (el cáncer de algunas personas tardó más tiempo en empeorar y el de otras empeoró antes de los 6 meses).

Este apartado solo presenta los principales resultados del estudio en este momento. Al final de este resumen se muestra información sobre todos los demás resultados (apartado 8).

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios son problemas médicos (como vómitos) que se producen cuando las personas toman un medicamento. Los efectos secundarios pueden ser desde leves hasta muy graves y pueden variar de unas personas a otras.

- Algunos efectos secundarios podrían estar causados por los tratamientos del estudio.
- No todas las personas de este estudio han presentado todos los efectos secundarios.
- Es importante tener en cuenta que los efectos secundarios aquí descritos proceden únicamente de este estudio. Por consiguiente, los efectos secundarios aquí presentados pueden ser diferentes de los observados en otros estudios o de los que aparecen en los prospectos del medicamento.

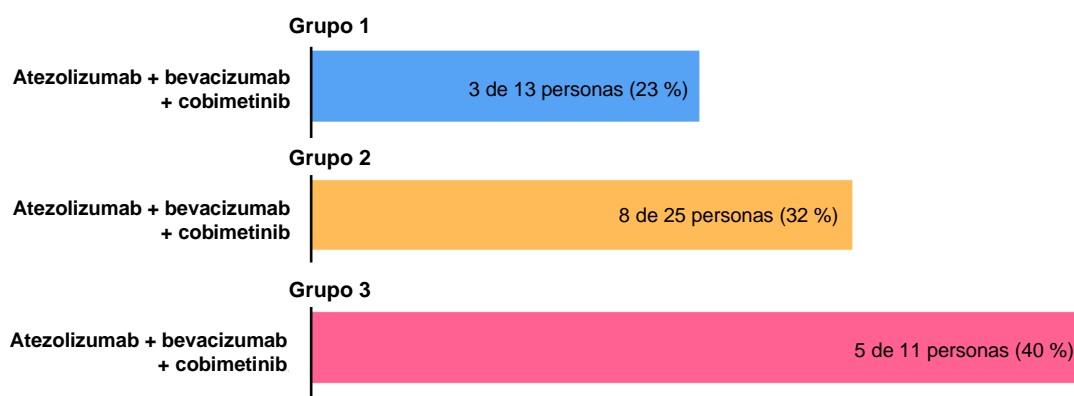
En los apartados siguientes se enumeran los efectos secundarios graves y frecuentes.

Efectos secundarios graves

Un efecto secundario se considera «grave» si es potencialmente mortal, requiere atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

- Durante este estudio, 16 de las 49 personas del estudio (o 33 de cada 100 personas [33 %]) presentaron al menos un efecto secundario grave.
- Este gráfico muestra cuántas personas presentaron al menos un efecto secundario grave en cada grupo.

¿Cuántas personas experimentaron al menos un efecto secundario grave?



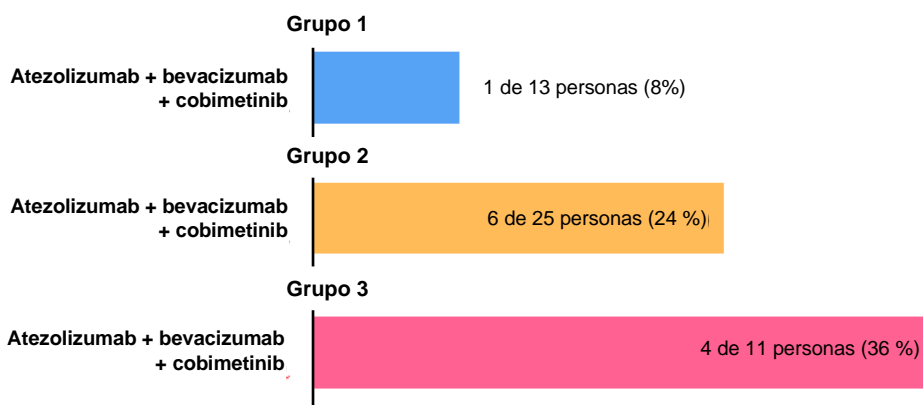
Esta información se obtuvo de personas de los **grupos 1 a 3** cuya salud había sido supervisada por médicos durante un máximo de 2 años.

Una persona falleció en este estudio debido a efectos secundarios que podrían estar relacionados con uno de los medicamentos del estudio. Esto significa:

- 1 de cada 25 personas (4 %) del **grupo 2** que recibieron atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib.
- 0 de cada 13 personas del **grupo 1** y 0 de cada 11 del **grupo 3** que recibieron atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib.
 - Esta información se obtuvo de personas de los **grupos 1 a 3** cuya salud había sido supervisada por médicos durante un máximo de 2 años.

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar al menos uno de los medicamentos debido a los efectos secundarios:

¿Cuántas personas decidieron dejar de tomar al menos uno de los medicamentos debido a los efectos secundarios?



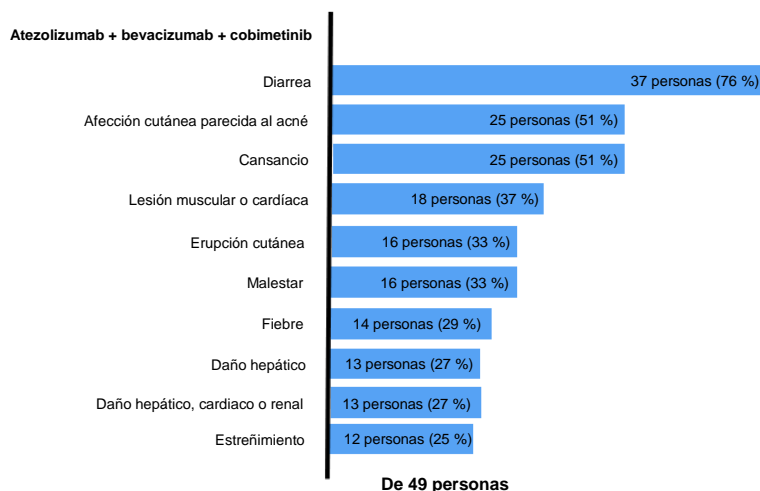
Esta información se obtuvo de personas de los **grupos 1 a 3** cuya salud había sido supervisada por médicos durante un máximo de 2 años.

Efectos secundarios más frecuentes

Esta imagen muestra los efectos secundarios más frecuentes. Todos los pacientes experimentaron al menos uno de estos efectos secundarios.

¿Cuántas personas tuvieron cada uno de estos 10 efectos secundarios más frecuentes?

Todos los grupos



Esta información se obtuvo de personas de los **grupos 1 a 3** cuya salud había sido supervisada por médicos durante un máximo de 2 años.

Los efectos secundarios que presentaron las personas de este estudio fueron los mismos que presentaron las personas tratadas con atezolizumab, bevacizumab o cobimetinib en otros estudios o por prescripción de sus médicos.

Las personas que tomaron los tres medicamentos en combinación en este estudio no presentaron efectos secundarios nuevos ni inesperados en comparación con las personas que habían recibido uno de los medicamentos del estudio en otros estudios.

Efectos secundarios que se consideran causados por los medicamentos del estudio

En el transcurso de este estudio, la mayoría de los participantes (9 de cada 10 [98 %]) experimentaron un efecto secundario que sus médicos atribuyeron a los medicamentos del estudio que estaban recibiendo (efecto secundario «relacionado con el tratamiento»).

Personas tratadas con atezolizumab + bevacizumab + cobimetinib	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Personas con efectos secundarios relacionados con el tratamiento	92 % 12 de 13 personas	100 % 25 de 25 personas	100 % 11 de 11 personas

Otros efectos secundarios

Puede encontrar información sobre otros efectos secundarios que no se recoge en los apartados anteriores en los sitios web que aparecen al final de este resumen (consulte el apartado 8).

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

La información que se presenta aquí procede de un estudio de 49 personas con cáncer de colon o recto. Estos resultados están ayudando a los investigadores a conocer mejor el cáncer de colon o recto y el tratamiento con atezolizumab combinado con bevacizumab y cobimetinib.

- Los resultados demostraron que, en la mayoría de las 49 personas con cáncer de colon o recto de este estudio, el tratamiento con atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib no redujo aparentemente el tamaño de los tumores. Sin embargo, los tumores disminuyeron de tamaño en 1 de cada 10 personas (10 %) y se mantuvieron aproximadamente del mismo tamaño y no aumentaron en 55 de cada 100 personas (55 %).
- Los resultados también revelaron que el cáncer tardó unos 6 meses en empeorar después de empezar a tomar los tres medicamentos del estudio.
- Durante el estudio, los efectos secundarios que presentaron las personas durante el tratamiento con atezolizumab en combinación con bevacizumab y cobimetinib fueron similares a los experimentados por las personas que tomaron los medicamentos individuales en otros estudios.

Un estudio no nos puede decir todo sobre la seguridad de un medicamento y su forma de actuar. Se necesitan muchas personas en muchos estudios para averiguar 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 decisiones relacionadas con su tratamiento.**

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

Por el momento, no está previsto realizar estudios sobre la combinación de atezolizumab más bevacizumab y cobimetinib en personas con cáncer de colon o recto.

Este estudio empezó en septiembre de 2016 y terminó en junio de 2019. Este resumen incluye los resultados obtenidos hasta junio de 2019.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en las páginas web siguientes:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02876224>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/crc/study-of-cobimetinib-in-combination-with-atezolizumab-and-bevac.html>

Si desea obtener más información sobre los resultados de este estudio, el título completo del resumen pertinente presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de 2019 es: "A phase Ib study of the safety and efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) + cobimetinib (cobi) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC)". Los autores del artículo científico son: J. Bendell, C. Lieu, K.P.S Raghav, G. Argilés, A. Cubillo y cols. El resumen del congreso de la ESMO se publica en la revista *Annals of Oncology*, volumen número 30, en las páginas v198-v252.

¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo dudas sobre el estudio?

Si tiene alguna pregunta después de leer este resumen:

- Visite la plataforma Forpatients y rellene el formulario de contacto:
<https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/crc/study-of-cobimetinib-in-combination-with-atezolizumab-and-bevac.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 alguna pregunta sobre su propio tratamiento:

- Hable con el médico encargado 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 otra información identificativa

El título completo de este estudio es: «Estudio de fase Ib abierto para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de cobimetinib en combinación con bevacizumab e inmunoterapia cuando se administra a pacientes con tumores gastrointestinales y de otros tipos».

- El número de protocolo de este estudio es: CO39083.
- El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es: NCT02876224.
- El número EudraCT para este estudio es: 2016-000584-16.