

## Resultados del ensayo clínico: resumen para el público en general

### Estudio del tratamiento con cobimetinib y atezolizumab en comparación con pembrolizumab en personas con melanoma sin mutaciones *BRAF*<sup>V600</sup>: resumen del ensayo clínico

**Título del estudio en ClinicalTrials.gov: Estudio de fase III, abierto, multicéntrico, con dos grupos y aleatorizado para investigar la eficacia y la seguridad de cobimetinib más atezolizumab en comparación con pembrolizumab en pacientes con melanoma sin mutaciones *BRAF*<sup>V600</sup>.**

#### Acerca de este resumen

Este resumen del ensayo clínico de fase 3 denominado IMspire170 (NCT03273153) se ha preparado para proporcionar a los participantes del estudio y al público en general información sobre el motivo por el que se ha realizado el estudio y los resultados principales obtenidos hasta ahora.

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

El estudio comenzó en diciembre de 2017 y todos los participantes del estudio habían comenzado el tratamiento en enero de 2019. En el momento de redactar este resumen, el estudio IMspire170 todavía sigue en curso. Se espera disponer de los resultados finales cuando todos los pacientes hayan concluido su participación en el estudio y este haya finalizado. La finalización está prevista para finales de 2020.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. 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.

#### Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién ha participado?
3. ¿Qué ha ocurrido 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 han ayudado a los investigadores a responder a preguntas importantes sobre un tipo de cáncer de piel llamado «melanoma» y a saber más sobre el medicamento del estudio.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, el promotor de este estudio, desea agradecer a los participantes su contribución. Si tiene alguna pregunta sobre las opciones de tratamiento en su país, hable con su médico.

## Información importante sobre este estudio

- En este estudio se evaluaron los efectos y la seguridad de la combinación de atezolizumab con cobimetinib en pacientes con melanoma sin mutaciones en el gen *BRAF* que no habían recibido tratamiento previo.
- En este estudio, las personas recibieron o bien el medicamento del estudio, llamado «atezolizumab», en combinación con un medicamento llamado «cobimetinib», o bien un medicamento existente llamado «pembrolizumab». Se decidió aleatoriamente qué tratamiento se administraba a cada persona.
- En este estudio participaron 446 personas de 15 países.
- El principal hallazgo fue que los pacientes con melanoma sin mutaciones *BRAF* avanzado que recibieron atezolizumab y cobimetinib no vivían más tiempo sin empeoramiento del cáncer en comparación con los pacientes que recibieron pembrolizumab.
- Alrededor del 44 % de las personas (97 de 220) que recibieron atezolizumab y cobimetinib presentaron efectos secundarios graves, en comparación con aproximadamente el 21 % de las personas (45 de 216) que recibieron pembrolizumab.
- En el momento de redactar este resumen, todavía se está llevando a cabo el estudio. Se espera que el estudio finalice a finales de 2020.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se realiza 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 se asocian a mutaciones en el gen *BRAF*. La mutación V600E es bastante frecuente en estos casos. Algunas personas con melanoma tienen genes *BRAF* que no presentan mutaciones. Conocer las características del cáncer puede ayudar a los médicos a decidir qué tratamientos tienen más probabilidades de tener éxito. Actualmente, las personas con melanomas sin mutaciones *BRAF* reciben medicamentos que estimulan al sistema inmunitario del organismo para que ataque los tumores, aunque estos tratamientos no funcionan en cerca de la mitad de los pacientes. Como alternativa para estos pacientes, se están desarrollando nuevos tratamientos que combinan dos o más medicamentos.

En este estudio participaron personas con melanoma sin mutaciones *BRAF* avanzado que no había recibido tratamiento previo para el melanoma.

## ¿Cuáles son los medicamentos del estudio?

---

Pembrolizumab es un medicamento que ya se administra a personas con melanoma sin mutaciones *BRAF* avanzado. Consiste en una inmunoterapia que ayuda a reducir el tamaño de los tumores y a que los pacientes con melanoma avanzado vivan más tiempo. Pembrolizumab actúa bloqueando una vía denominada PD-1/PD-L1. Esto permite que las células inmunitarias se activen y puedan combatir las células cancerosas.

En este estudio se ha estudiado una nueva inmunoterapia contra el cáncer, denominada atezolizumab, en combinación con cobimetinib. El atezolizumab también actúa sobre la vía de PD-1/PD-L1, lo que permite que las células inmunitarias se activen y combatan las células cancerosas. El cobimetinib es un tipo de tratamiento contra el cáncer que actúa sobre una enzima llamada MEK, que tiene efectos sobre el cáncer que pueden ayudar a que el atezolizumab funcione mejor.

## ¿Qué quieren averiguar los investigadores?

---

Los investigadores quieren comparar los tratamientos con pembrolizumab y con cobimetinib + atezolizumab para comprobar si esta combinación puede frenar el empeoramiento del cáncer o prolongar la vida del paciente en comparación con el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia (véase el apartado 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»). En el estudio se investigó también la seguridad (los efectos secundarios asociados a un fármaco o tratamiento) de los dos fármacos cuando se administran juntos a los pacientes (véase el apartado 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?»).

El objetivo del estudio era comprobar si debía ofrecerse el tratamiento compuesto por atezolizumab + cobimetinib en lugar del tratamiento compuesto solo por pembrolizumab a los pacientes que no hubieran recibido con anterioridad ningún otro tratamiento contra el melanoma metastásico.

### **La principal pregunta que los investigadores querían responder fue: ¿Cuánto tiempo tarda en empeorar el cáncer de un paciente si toma atezolizumab + cobimetinib en comparación con si toma pembrolizumab?**

Los investigadores midieron el tiempo transcurrido desde el momento en que los pacientes iniciaron el tratamiento hasta el momento en que los cánceres de los pacientes comenzaron a empeorar (es decir, siguieron creciendo o diseminándose) o hasta la muerte del paciente. El tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta que suceden estas cosas se denomina «supervivencia sin progresión».

### **Los investigadores también querían saber: ¿Cuántas personas presentaron efectos secundarios durante el estudio y cuántos de estos efectos secundarios fueron graves?**

Los efectos secundarios son problemas médicos no deseados que se producen durante un estudio. Los investigadores analizaron los efectos secundarios que se produjeron y su intensidad para ayudar a conocer mejor la seguridad de los medicamentos del estudio.

## ¿De qué tipo de estudio se trata?

---

Se trataba de un estudio de «fase 3». Esto significa que atezolizumab y cobimetinib ya se habían evaluado en un menor número de personas con melanoma avanzado antes de este estudio. En este estudio, un número mayor de personas con melanoma avanzado recibieron atezolizumab + cobimetinib o pembrolizumab; el objetivo era averiguar si debía ofrecerse atezolizumab en combinación con cobimetinib en lugar de pembrolizumab en monoterapia a los pacientes que no hubieran recibido anteriormente ningún otro tratamiento contra el melanoma avanzado.

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

El estudio es «aleatorizado». Esto significa que se decidió al azar qué medicamentos recibirían las personas del estudio, como a cara o cruz.

## 2. ¿Quién ha participado?

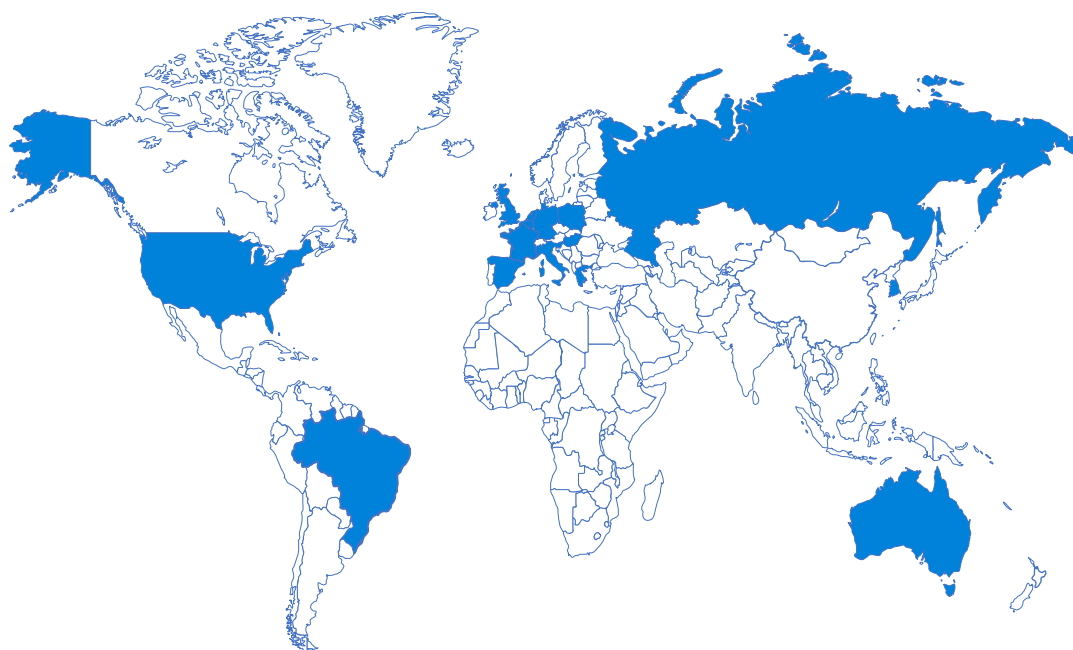
El estudio comenzó en diciembre de 2017 y este resumen incluye el análisis principal del estudio, con resultados obtenidos hasta abril de 2019. En el momento de redactar este resumen, todavía se está llevando a cabo el estudio; este resumen presenta los resultados completos de una parte del estudio.

Podían participar en el estudio las personas que cumplieren todos los criterios siguientes:

- Tener más de 18 años.
- Haber sido diagnosticado de melanoma sin mutaciones *BRAF*<sup>V600</sup>.
- No haber recibido ningún otro tratamiento antineoplásico contra el melanoma.
- Conservar una actividad física plena o una capacidad física limitada exclusivamente en situaciones de actividad intensa (EF del ECOG de 0-1).
- No haber sido diagnosticado de melanoma ocular, un tipo de cáncer que se desarrolla dentro y alrededor del ojo.
- No presentar cáncer activo o no tratado que se haya extendido desde el tumor original al sistema nervioso central (metástasis en el SNC).

Las personas que participaron en el estudio tenían una edad media de 66 años, y 6 de cada 10 eran varones. Estas cifras fueron similares en los dos grupos del estudio.

El estudio se llevó a cabo en 134 centros de 15 países de Europa, Asia, Latinoamérica, Estados Unidos y Australia. El mapa siguiente muestra los países donde se realiza este estudio.



- Alemania
- Australia
- Bélgica
- Brasil
- Corea (República de)

- España
- Estados Unidos de Norteamérica
- Francia
- Grecia
- Hungría

- Italia
- Países Bajos
- Polonia
- Reino Unido
- Rusia

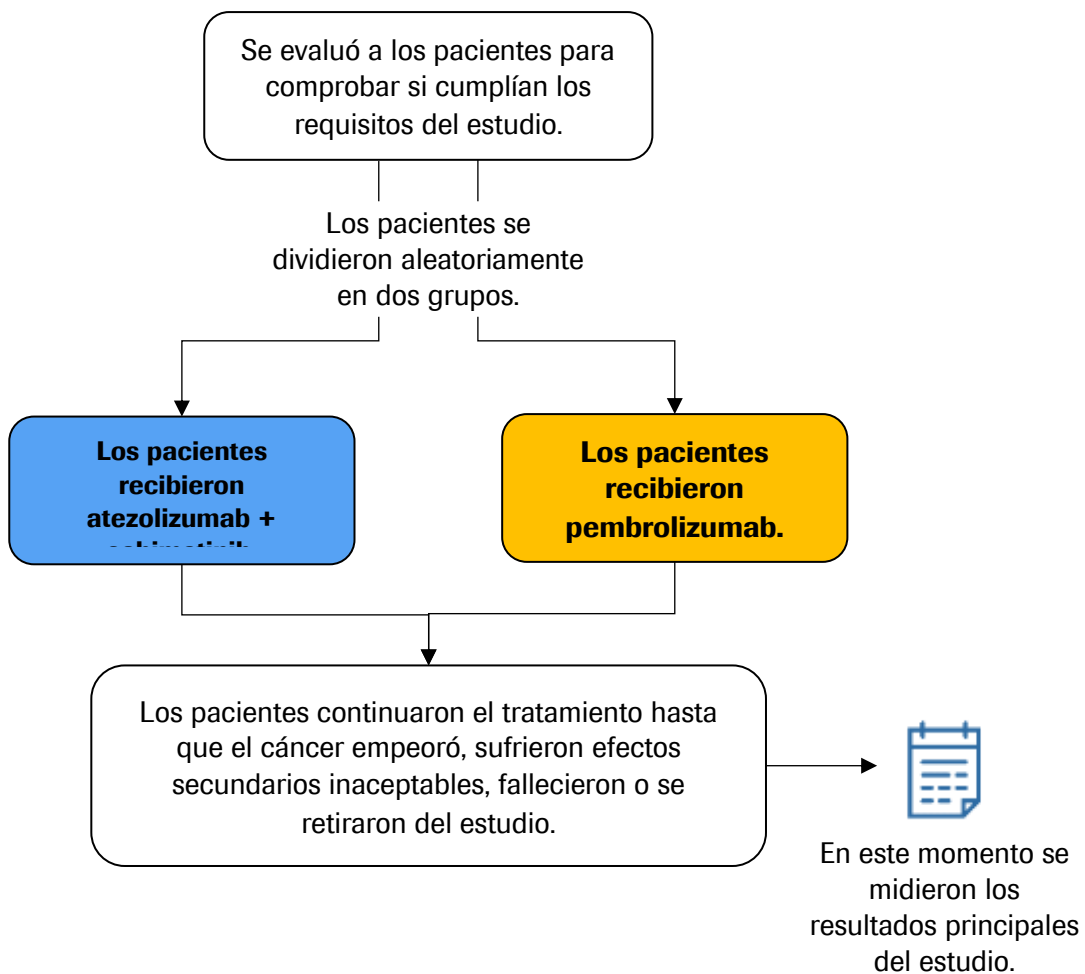
### 3. ¿Qué ha ocurrido durante el estudio?

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Los grupos de tratamiento fueron:

- **Atezolizumab + cobimetinib.** Se administró un comprimido de 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día siguiendo una pauta de 21 días de tratamiento y 7 días de descanso. Se administraron 840 mg de atezolizumab mediante gotero (infusión) en una vena una vez cada 2 semanas.
- **Pembrolizumab.** Se administraron 200 mg mediante gotero (infusión) en una vena una vez cada 3 semanas.

Los pacientes continuaron el tratamiento hasta que presentaron empeoramiento del cáncer, sufrieron efectos secundarios inaceptables, fallecieron, (en el caso de las mujeres) se quedaron embarazadas o se retiraron del estudio. Los investigadores midieron el tiempo medio que tardaron en suceder estas cosas en las personas de los dos grupos.

Todavía se está llevando a cabo el estudio, por lo que algunas personas siguen recibiendo tratamiento con los medicamentos del estudio. Cuando finalice el estudio, se pedirá a las personas que participaron que acudan al centro del estudio para realizar más visitas con el fin de comprobar su estado general de salud.



## 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

### ¿Cuánto tiempo vivieron los pacientes sin que el cáncer empeorase?

Los investigadores midieron el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento con atezolizumab + cobimetinib o pembrolizumab hasta el empeoramiento del cáncer o la muerte del paciente. Esto se conoce como supervivencia sin progresión y fue evaluada por los médicos de los pacientes, así como por un grupo de expertos denominado «comité de revisión independiente».

El cáncer de los pacientes tardó aproximadamente el mismo tiempo en empeorar en cada uno de los dos grupos. Cuando se administraron atezolizumab y cobimetinib a los pacientes, el cáncer tardó una media de 5,5 meses en empeorar. En los pacientes que recibieron pembrolizumab, el cáncer tardó 5,7 meses en empeorar.

### ¿Cuánto tiempo vivieron de media los pacientes de los dos grupos sin que su cáncer empeorase?





## 5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

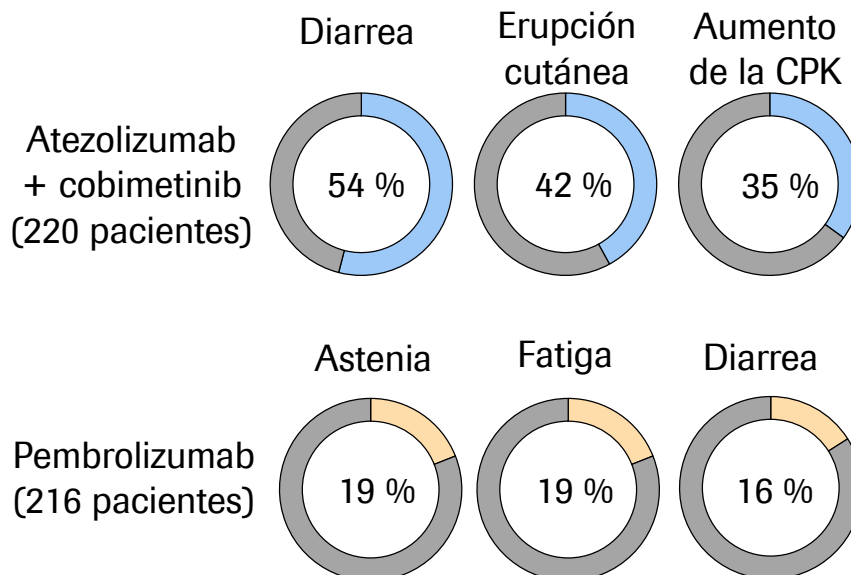
Los efectos secundarios (a veces denominados «reacciones adversas») son problemas médicos no deseados que se producen durante un estudio, que pueden estar o no directamente relacionados con los medicamentos que se evalúan en el estudio.

Los efectos secundarios moderados son los que no ponen en peligro la vida, pero hacen que un paciente necesite un tratamiento adicional. Los efectos secundarios graves son los que pueden causar la muerte o requerir o prolongar el tiempo de hospitalización. Puede ser posible reducir el número y la intensidad de los efectos secundarios disminuyendo la dosis del medicamento o administrando nuevos tratamientos al paciente.

En el ensayo se evaluó la seguridad de atezolizumab + cobimetinib en comparación con la de pembrolizumab. Los investigadores lo hicieron midiendo el número y el tipo de efectos secundarios en todos los pacientes.

El número de pacientes que presentaron efectos secundarios fue mayor entre los tratados con atezolizumab + cobimetinib que entre los tratados con pembrolizumab. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo de atezolizumab + cobimetinib fueron diarrea, erupción cutánea y lesión muscular o cardíaca (detectadas por concentraciones más altas en la sangre de una sustancia llamada CPK). Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo de pembrolizumab fueron cansancio extremo (fatiga), debilidad física y mental (astenia) y diarrea.

Los efectos secundarios más frecuentes en los dos grupos fueron:

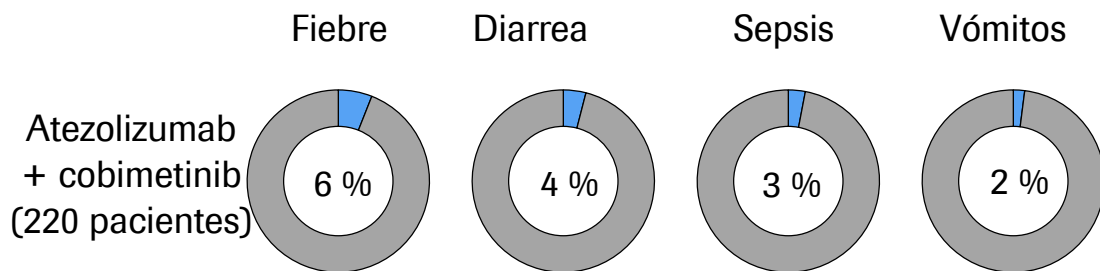


## Efectos secundarios graves

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

Durante este estudio, 44 de cada 100 personas (44 %) tratadas con atezolizumab y cobimetinib presentaron al menos un efecto secundario grave, en comparación con aproximadamente el 21 % de las personas tratadas con pembrolizumab.

Los tipos de efectos secundarios graves notificados por 5 o más de las 220 personas ( $\geq 2$  %) que recibieron atezolizumab + cobimetinib fueron:



No se notificó ningún tipo de efecto secundario grave en 5 o más de las 216 personas que recibieron pembrolizumab.

Algunas personas del estudio fallecieron como consecuencia de efectos secundarios que podrían estar relacionados con uno de los medicamentos del estudio:

- 3 de 220 personas (1 %) en el grupo de atezolizumab + cobimetinib
- 2 de 216 personas (1 %) en el grupo de pembrolizumab

Durante el estudio, algunas personas decidieron dejar de tomar su medicamento debido a los efectos secundarios:

- 46 de 220 personas (21 %) en el grupo de atezolizumab + cobimetinib
- 12 de 216 personas (6 %) en el grupo de pembrolizumab

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

La información que se presenta aquí procede de un único estudio de 446 personas con melanoma sin mutaciones *BRAF*. Estos resultados ayudaron a los investigadores a aprender más sobre los casos de melanoma y su relación con las mutaciones del gen *BRAF*. Asimismo, ayudan a los investigadores a conocer mejor los efectos de la combinación de atezolizumab y cobimetinib.

Los resultados de este resumen solo son aplicables a las personas con melanoma sin mutaciones *BRAF* avanzado que no haya recibido ningún tratamiento contra la enfermedad.

La combinación de atezolizumab y cobimetinib no demostró ser un tratamiento más eficaz que pembrolizumab en monoterapia en pacientes con melanoma sin mutaciones *BRAF* avanzado. Los pacientes que recibieron atezolizumab y cobimetinib no vivieron más tiempo antes de que el cáncer empeorase en comparación con los que recibieron pembrolizumab.

Actualmente siguen evaluándose unas señales médicas denominadas biomarcadores. Esto podría ayudar a los investigadores a entender los resultados del estudio con más detalle.

Los pacientes tratados con atezolizumab y cobimetinib presentaron más efectos secundarios que los tratados con pembrolizumab. Los efectos secundarios que presentaron los pacientes fueron similares a los previstos basándose en ensayos clínicos anteriores.

Ningún estudio individual puede darnos toda la información sobre los riesgos y los beneficios de un medicamento. 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?

Se están realizando otros estudios para evaluar los efectos y la seguridad de atezolizumab + cobimetinib.

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en estas páginas web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03273153>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-cobimetinib-plus-atezolizumab-versus-pembrolizumab-in.html>

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

Si tiene alguna otra pregunta después de leer este resumen:

- Visite la plataforma ForPatients y rellene el formulario de contacto: <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-cobimetinib-plus-atezolizumab-versus-pembrolizumab-in.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 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 de identificación**

---

El título completo de este estudio es: Estudio de fase III, abierto, multicéntrico, con dos grupos y aleatorizado para investigar la eficacia y la seguridad de cobimetinib más atezolizumab en comparación con pembrolizumab en pacientes con melanoma sin mutaciones *BRAF*<sup>V600</sup>.-

El estudio se denomina «IMspire170».

- El número de protocolo de este estudio es: CO39722
- El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es: NCT03273153
- El número EudraCT para este estudio es: 2016-004387-18