

Resultados del ensayo clínico – Resumen para NO ESPECIALISTAS

Un estudio en el que se evaluó la seguridad de RO6874281 más pembrolizumab en personas con cáncer de piel que ha aumentado de tamaño o se ha extendido a otras partes del cuerpo, así como la eficacia de esta combinación experimental de medicamentos

Para conocer el título completo del estudio, vaya a la última página del resumen.

Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados de un ensayo clínico (al que nos referiremos como “estudio” en este documento) que está dirigido:

- al público en general y
- a las personas que participaron en el estudio

Este resumen está basado en la información conocida en el momento de su redacción (marzo de 2023). Es posible que actualmente se disponga de más información.

El estudio se inició en junio de 2019 y terminó en julio de 2022 debido a que Roche, la empresa que desarrolla este medicamento, decidió dar prioridad al desarrollo de otros medicamentos que posiblemente proporcionarán resultados con más impacto, y no porque muchas personas hubiesen manifestado efectos secundarios preocupantes o el medicamento experimental no fuese eficaz.

Un solo estudio no puede proporcionarnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento experimental. Hace falta que muchas personas participen en muchos estudios para averiguar todo lo que necesitamos saber. Los resultados de este estudio podrían ser diferentes de los obtenidos en otros estudios con el mismo medicamento experimental.

Esto significa que no debe tomar decisiones basándose solo en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento

Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quién participó en 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. ¿Está previsto realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

iGracias a las personas que participaron en este estudio!

Las personas que participaron en este estudio padecían un tipo de cáncer de piel (melanoma) que ha aumentado de tamaño o se ha extendido a otras partes del cuerpo y no podía ser extirpado con cirugía. Estas personas han ayudado a los investigadores a responder importantes preguntas sobre la seguridad de esta combinación experimental de medicamentos y su eficacia para tratar esta enfermedad.

Información básica sobre este estudio

- Este estudio se realizó para evaluar la seguridad de un medicamento experimental llamado RO6874281 y su eficacia cuando se administra en combinación con pembrolizumab en personas con cáncer de piel (melanoma) que ha aumentado de tamaño o se ha extendido a otras partes del cuerpo y no podía ser extirpado con cirugía
- RO6874281 y pembrolizumab son medicamentos que ayudan al sistema inmunitario a reconocer las células cancerosas y luchar contra ellas (lo que se conoce como inmunoterapia)
- En este estudio se incluyeron 83 personas en 7 países
- Los hallazgos principales relacionados con la seguridad fueron los siguientes:
 - El 99% de las personas (82 de 83 personas) que recibieron RO6874281 y pembrolizumab manifestaron efectos secundarios (problemas médicos no deseados) no graves que estaban relacionados con RO6874281
 - El 30% de las personas (25 de 83 personas) manifestaron efectos secundarios graves (que se definen como aquellos que requieren hospitalización durante un período de tiempo breve o prolongado y que en raras ocasiones pueden poner en riesgo la vida) que estaban relacionados con RO6874281
- Ninguna persona de este estudio dejó de recibir RO6874281 y pembrolizumab debido a efectos secundarios relacionados con RO6874281
- Entre los grupos de tratamiento, 1 de cada 20 personas (5%) y 1 de cada 4 personas (25%) respondieron al tratamiento (es decir, el cáncer se redujo de tamaño o desapareció) con RO6874281 y pembrolizumab
- En este estudio no se incluyeron tantas personas como estaba previsto inicialmente, porque la empresa que desarrolla este medicamento (Roche) decidió terminar el estudio para dar prioridad al desarrollo de otros medicamentos que posiblemente proporcionarán resultados con más impacto, y no porque muchas personas hubiesen manifestado efectos secundarios preocupantes o el medicamento experimental no fuese eficaz.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

El melanoma es un tipo de cáncer que normalmente se desarrolla en la piel. Se origina en unas células llamadas melanocitos que producen melanina, el pigmento que da color a la piel. En el resto de este documento, se utilizará el término “cáncer de piel” para referirse al melanoma. Cuando el cáncer de piel se diagnostica en estadios iniciales, suele tratarse con cirugía. En estadios más avanzados, el cáncer de piel ya ha aumentado de tamaño (lo que se denomina “avanzado”) o se ha extendido a otros órganos del cuerpo (lo que se denomina “metastásico”) y resulta más difícil de tratar.

Los tratamientos actuales para el cáncer de piel avanzado y metastásico que no puede ser extirpado con cirugía (lo que se denomina “no resecable”) incluyen inmunoterapias, terapias dirigidas, quimioterapia y radioterapia. Las inmunoterapias para el cáncer utilizan el sistema inmunitario para destruir las células cancerosas. En este estudio se evaluó una nueva combinación de fármacos de inmunoterapia para comprobar si resultaba seguro y podía proporcionar mejores resultados para la salud en personas con cáncer de piel avanzado o metastásico que no puede ser extirpado con cirugía.

¿Cuáles eran los medicamentos del estudio?

Este estudio estaba centrado en un medicamento experimental llamado **RO6874281**.

- RO6874281 es un medicamento experimental porque no ha sido aprobado aún por las autoridades sanitarias para el tratamiento del cáncer
- RO6874281 es similar a un tipo de molécula llamada citoquina que es producida de manera natural por el organismo y estimula el sistema inmunitario. Este tipo de medicamentos se conocen como “inmunoterapia”
- RO6874281 se une a una estructura en los tumores que se llama FAP (abreviatura en inglés de proteína alfa de activación de fibroblastos). La FAP forma parte del tejido conectivo que es necesario para el crecimiento de los tumores sólidos. RO6874281 distribuye la inmunoterapia a las células del sistema inmunitario que se infiltran en los tumores sólidos
- RO6874281 fue diseñado para administrar en combinación con otros medicamentos, como pembrolizumab, para hacer que sean más eficaces al estimular la respuesta del sistema inmunitario para luchar contra las células cancerosas

Pembrolizumab es un medicamento estándar ya disponible que está aprobado por la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, incluido el cáncer de piel en estadios iniciales, avanzado y metastásico.

- Pembrolizumab es un tipo de medicamento de inmunoterapia llamado inhibidor de puntos de control inmunitario (o **CPI**). Bloquea la interacción entre una proteína llamada PD-1 que se encuentra en las células del sistema inmunitario y PD-L1, que se puede encontrar en las células cancerosas. PD-L1 “oculta” el cáncer para que no pueda ser reconocido por el sistema inmunitario. El bloqueo de esta interacción permite al sistema inmunitario identificar las células cancerosas

RO6874281 se investigó en combinación con pembrolizumab en este estudio.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Los investigadores llevaron a cabo este estudio para evaluar la seguridad de RO6874281 y pembrolizumab cuando se administran juntos, comprobando para ello cuántas personas manifestaban efectos secundarios y qué tipo de efectos secundarios había durante el tratamiento con esta combinación experimental de medicamentos en este estudio (vea la Sección 5 “¿Cuáles fueron los efectos secundarios?”).

También querían averiguar si RO6874281 en combinación con pembrolizumab era eficaz en pacientes con cáncer de piel (vea la Sección 4 “¿Cuáles fueron los resultados de este estudio?”).

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

- Si RO6874281 administrado en combinación con pembrolizumab era seguro para las personas con cáncer de piel avanzado o metastásico
- Si RO6874281 administrado en combinación con pembrolizumab era eficaz en las personas con cáncer de piel avanzado o metastásico

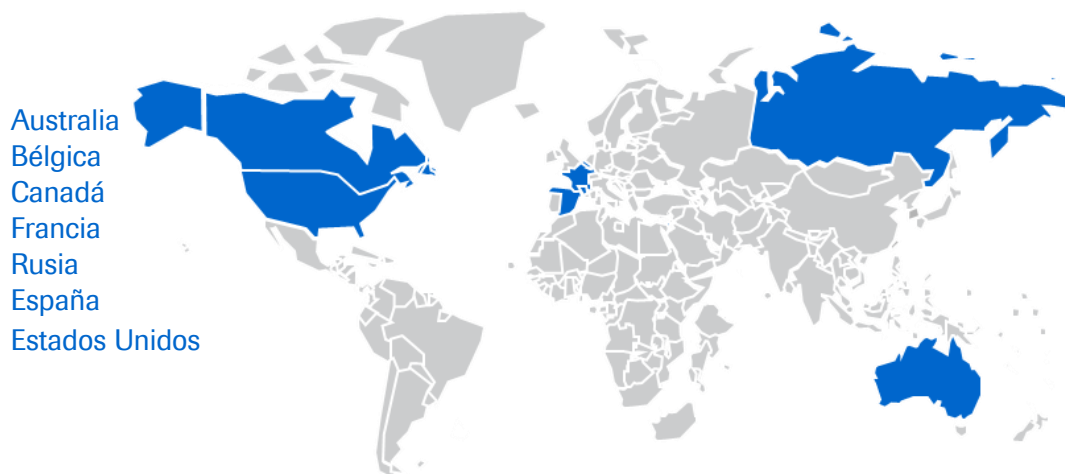
¿Qué tipo de estudio era este?

Este era un estudio de “fase I”, lo que significa que era uno de los primeros estudios en los que se evaluó el tratamiento con RO6874281 y pembrolizumab en personas con cáncer de piel. Ochenta y tres personas con cáncer de piel recibieron RO6874281 y pembrolizumab y los investigadores hicieron pruebas médicas a las personas que participaron en el estudio para conocer mejor RO6874281 y pembrolizumab.

¿Cuándo y dónde se realizó el estudio?

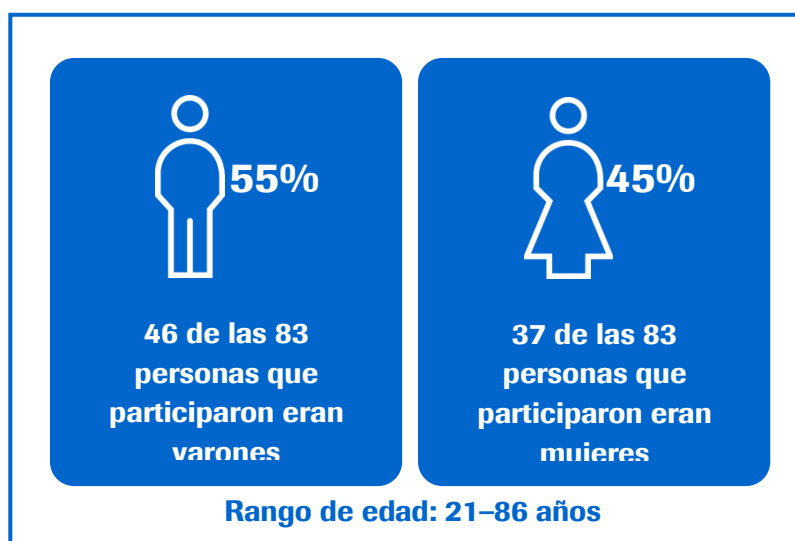
El estudio se realizó entre junio de 2019 y julio de 2022.

El estudio se llevó a cabo en 23 centros de investigación de 7 países de Europa, Oceanía y Norteamérica. En el siguiente mapa se muestran los países en los que se realizó este estudio.



2. ¿Quién participó en este estudio?

En este estudio participaron 83 personas con cáncer de piel avanzado o metastásico. Los participantes tenían entre 21 y 86 años. De estas 83 personas, 46 (55%) eran varones y 37 (45%) eran mujeres.



Para participar en el estudio, las personas debían cumplir determinados criterios médicos con el fin de asegurar que el medicamento del estudio se administraba a las personas con la mayor seguridad posible y para que los investigadores pudieran comprobar la eficacia del medicamento del estudio en personas con una enfermedad similar. Los principales criterios que tenían que cumplir las personas se indican a continuación.

Las personas podían participar en el estudio si:

- Tenían más de 18 años

- Les habían diagnosticado cáncer de piel avanzado o metastásico que no se podía extirpar con cirugía
- No habían recibido previamente tratamiento para el cáncer de piel o su cáncer había empeorado después de tratamiento con una inmunoterapia CPI o una terapia dirigida específica (llamada inhibidor de BRAF)

Las personas no podían participar en el estudio si:

- Habían manifestado previamente determinados efectos secundarios a los tratamientos y/o inmunoterapias para el cáncer
- Habían recibido previamente determinados medicamentos o tratamientos, incluyendo los utilizados para el cáncer de piel extendido al cerebro o la médula espinal que no causa síntomas
- Presentaban determinadas enfermedades o trastornos, incluidos otros tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones o problemas de pulmón, hígado o corazón
- Estaban embarazadas o en período de lactancia

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

El estudio tenía 3 partes:

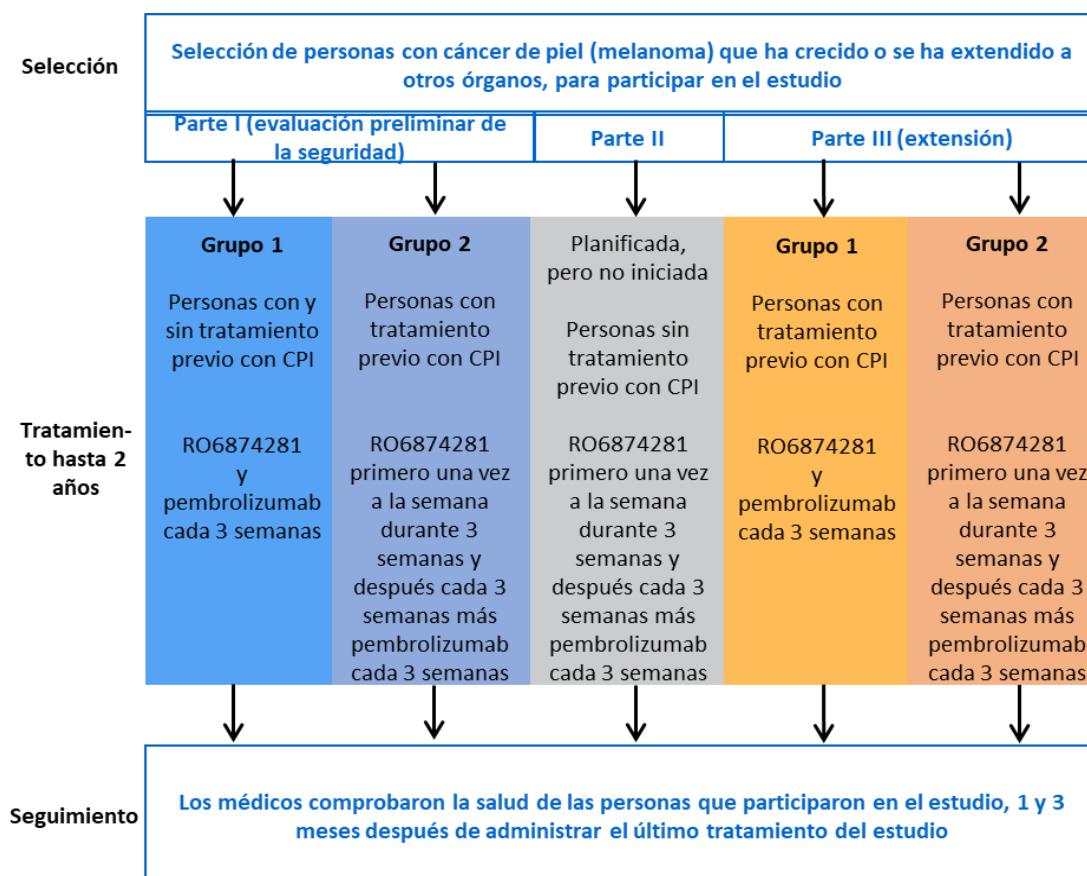
- En la parte I (evaluación preliminar de la seguridad) los investigadores evaluaron la seguridad de RO6874281 cuando se administra en combinación con pembrolizumab en un número reducido de personas que habían sido tratadas o no previamente con un CPI. Los investigadores determinaron también la eficacia del tratamiento de combinación. En la parte I del estudio participaron 16 personas
- En la parte II, los investigadores evaluaron la seguridad de RO6874281 cuando se administra en combinación con pembrolizumab en un grupo más numeroso de personas que no habían recibido anteriormente tratamiento con un CPI. La parte II no se llevó a cabo porque los investigadores decidieron que era más importante iniciar la parte III y administrar el tratamiento a las personas que habían recibido previamente un CPI. Esto es debido a que las personas que presentan un empeoramiento del cáncer de piel después del tratamiento con un CPI no tienen muchas otras opciones de tratamiento disponibles. En estas personas existe una mayor necesidad de contar con tratamientos nuevos en comparación con las que no han recibido anteriormente tratamiento con CPI.
- En la parte III (extensión) los investigadores evaluaron la seguridad de RO6874281 y pembrolizumab y su eficacia en un grupo más numeroso de personas que habían recibido previamente tratamiento con un CPI. En la parte III del estudio participaron 67 personas

Durante el estudio, los grupos de personas recibieron RO6874281 en combinación con pembrolizumab utilizando dos pautas de tratamiento diferentes, según se indica a continuación:

- RO6874281 más pembrolizumab administrado en infusión (en una vena) cada 3 semanas,
- RO6874281 administrado primero una vez a la semana durante 3 semanas y después, una vez cada 3 semanas, en combinación con pembrolizumab en infusión cada 3 semanas

Las personas participaron en el estudio durante un máximo de 2 años o hasta que el cáncer empezase a empeorar o se suspendiese el tratamiento debido a efectos secundarios o por otros motivos. Después de que las personas dejaran de recibir el tratamiento, se les pedía que volvieran al centro del estudio para la visita de seguimiento, con objeto de comprobar su estado de salud general.

En la gráfica del estudio que se presenta a continuación se muestran todas las fases y grupos de tratamiento del estudio previstos.



El estudio se suspendió y no se incluyeron tantas personas como estaba previsto inicialmente porque Roche, la empresa que desarrolla este medicamento, decidió dar

prioridad al desarrollo de otros medicamentos que posiblemente proporcionarán resultados con más impacto y no porque muchas personas hubiesen manifestado efectos secundarios preocupantes o el medicamento experimental no fuese eficaz.

4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

¿Fue seguro RO6874281 en combinación con pembrolizumab para las personas con cáncer de piel avanzado o metastásico?

RO6874281 en combinación con pembrolizumab mostró un perfil de seguridad aceptable. Es de esperar que las personas manifiesten problemas médicos no deseados (efectos secundarios) cuando están tomando algún medicamento. En este estudio, las 83 personas que participaron manifestaron efectos secundarios, todos los cuales se habían observado en otras personas en estudios previos de RO6874281 y pembrolizumab y eran los esperados. En la Sección 5 se proporciona más información sobre el tipo, la gravedad y el número de personas con efectos secundarios.

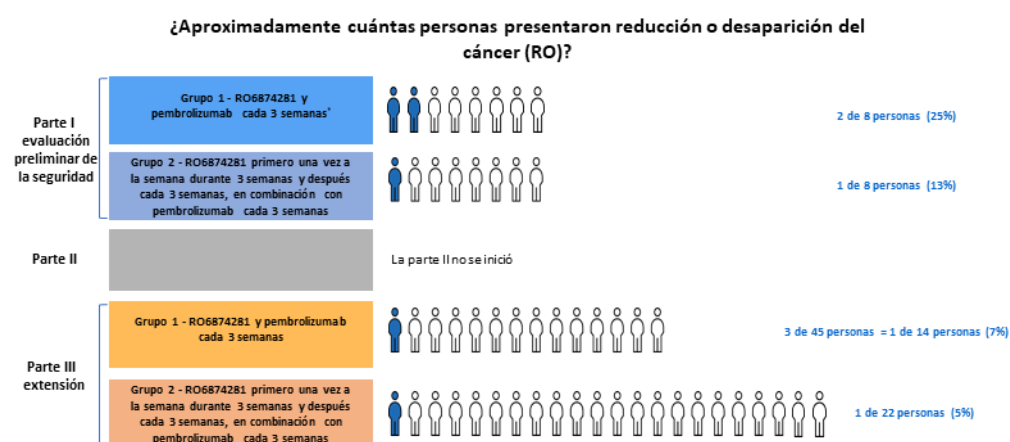
¿Resultó eficaz el tratamiento con RO6874281 en combinación con pembrolizumab en personas con cáncer de piel avanzado o metastásico?

Un dato que recogieron los investigadores fue el número de personas en cada grupo que presentaron:

- Reducción del tamaño o desaparición del cáncer (lo que se conoce como “respuesta objetiva” o RO)
- Estabilización, reducción del tamaño o desaparición del cáncer (lo que se conoce como “control de la enfermedad” o CE)

Respuesta objetiva (RO)

- Entre el 5 y el 25% de las personas de cada grupo presentaron una reducción del tamaño o desaparición del cáncer después del tratamiento
- El cáncer desapareció (lo que se conoce como “respuesta completa”) en una persona del estudio que estaba incluida en el grupo 1 de la parte I



*Las personas de este grupo podían haber recibido o no tratamiento previo con CPI. Todas las personas de los otros grupos habían recibido tratamiento previo con CPI.
CPI, inhibidor de puntos de control inmunitario (un tipo de inmunoterapia).

Control de la enfermedad (CE)

- En aproximadamente la mitad de las personas de este estudio, el cáncer se redujo de tamaño o permaneció estable durante cierto período de tiempo. Esto se observó en todos los grupos de este estudio

5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?

Los efectos secundarios de un medicamento se pueden clasificar de diferentes maneras:

- No graves (como las náuseas)
- Graves: pueden requerir hospitalización durante un período de tiempo corto o prolongado y, en raras ocasiones, pueden poner en riesgo la vida
- Frecuentes: Son efectos secundarios no graves que aparecen con más frecuencia
- Graves y frecuentes, como se ha definido anteriormente

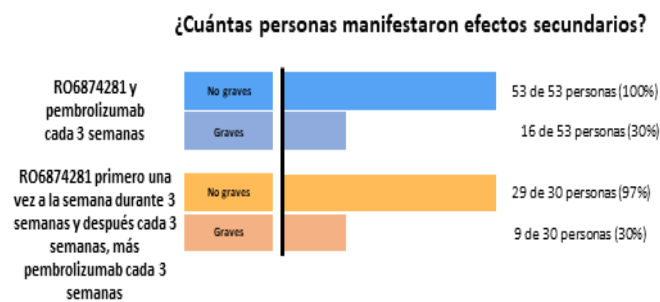
Se describen en este resumen porque el médico del estudio considera que los efectos secundarios estaban relacionados con el medicamento experimental.

No todas las personas de este estudio manifestaron todos los efectos secundarios.

En las siguientes secciones se presenta un resumen de los efectos secundarios notificados por cualquiera de las 83 personas que recibieron RO6874281 en combinación con pembrolizumab en este estudio.

Efectos secundarios no graves y graves

Casi todas las personas (82 de 83 - 99%) manifestaron al menos un efecto secundario que fue debido al tratamiento con RO6874281. Un número más reducido de personas (35 de 83 - 30%) presentaron efectos secundarios graves. En la siguiente gráfica se muestra el número de personas que manifestaron un efecto secundario no grave o grave debido a RO6874281 y pembrolizumab, así como la manera en la que se les administró el tratamiento (lo que se conoce como “pauta”).



Efectos secundarios graves más frecuentes

Durante este estudio, el 30% de las personas manifestaron al menos 1 efecto secundario grave debido al tratamiento con RO6874281.

Los efectos secundarios graves más frecuentes que experimentaron 2 o más personas, observados con las dos pautas de tratamiento diferentes, se muestran en la siguiente tabla

Efectos secundarios graves más frecuentes notificados en este estudio	Personas que recibieron RO6874281 en combinación con pembrolizumab cada 3 semanas (Grupo 1 de la parte I y parte III - 53 personas en total)	Personas que recibieron RO6874281 primero una vez a la semana durante 3 semanas y después cada 3 semanas, junto con pembrolizumab cada 3 semanas (Grupo 2 de la parte I y la parte III - 30 personas en total)
Fiebre	4% (2 de 53)	3% (1 de 30)
Reacción excesiva del sistema inmunitario (síndrome de liberación de citoquinas)	6% (3 de 53)	0% (0 de 30)
Hinchazón (inflamación)	4% (2 de 53)	0% (0 de 30)
Reacción a la infusión (por ejemplo, fiebre o escalofríos en las 24 horas siguientes a la administración de la infusión)	8% (4 de 53)	7% (2 de 30)

Ninguna persona falleció a causa de los efectos secundarios debidos a RO6874281 o pembrolizumab. Sin embargo, 21 de las 83 personas (25%) fallecieron durante el estudio por los siguientes motivos:

- Cáncer (15 de 83 personas - 18%)
- Problemas de salud que no eran efectos secundarios de RO6874281 y pembrolizumab o por motivos desconocidos (6 de 83 personas - 7%)

Durante el estudio, ninguna persona decidió dejar de recibir el medicamento del estudio debido a los efectos secundarios.

Efectos secundarios más frecuentes

Durante este estudio, el 99% de las personas (82 de 83 personas) manifestó un efecto secundario que no fue grave y se consideró relacionado con el tratamiento con RO6874281.

Los efectos secundarios más frecuentes notificados en al menos 1 de cada 3 personas (30%) por término medio, en todos los grupos de tratamiento, se muestran en la siguiente tabla.

Efectos secundarios más frecuentes notificados en este estudio	Personas que recibieron RO6874281 en combinación con pembrolizumab cada 3 semanas (Grupo 1 de la parte I y parte III - 53 personas en total)	Personas que recibieron RO6874281 primero una vez a la semana durante 3 semanas y después cada 3 semanas, junto con pembrolizumab cada 3 semanas (Grupo 2 de la parte I y la parte III - 30 personas en total)
Escalofríos	40% (21 de 53)	40% (12 de 30)
Malestar de estómago (náuseas)	38% (20 de 53)	33% (10 de 30)
Fiebre	49% (26 de 53)	60% (18 de 30)
Daño al hígado, demostrado por niveles más altos de una enzima llamada "ALT" en la sangre	36% (19 de 53)	20% (6 de 30)
Daño al hígado, el corazón o los riñones demostrado por niveles más altos de una enzima llamada "AST" en la sangre	38% (20 de 53)	30% (9 de 30)
Nivel bajo de energía	28% (15 de 53)	37% (11 de 30)
Reacción a la infusión	47% (25 de 53)	43% (13 de 30)

Otros efectos secundarios

Podrá encontrar información sobre otros efectos secundarios (que no se mencionan en las secciones anteriores) en las páginas web indicadas al final de este resumen – vea la Sección 8.

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

La información que se presenta en este documento procede de un solo estudio de 83 personas con cáncer de piel avanzado o metastásico que no podía ser extirpado con cirugía. Estos resultados ayudaron a los investigadores a conocer mejor la seguridad de RO6874281 cuando se administra en combinación con pembrolizumab, en personas con cáncer de piel avanzado.

- RO6874281 en combinación con pembrolizumab mostró un perfil de seguridad aceptable que era similar a los perfiles de seguridad conocidos de cada uno de estos medicamentos por separado.
- El tratamiento con RO6874281 en combinación con pembrolizumab no aportó beneficios adicionales a las personas que habían recibido previamente un CPI.

Un solo estudio no puede proporcionarnos toda la información sobre los riesgos y beneficios de un medicamento o fármaco. Hace falta que muchas personas participen en muchos 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 basándose solo en este resumen; hable siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento

7. ¿Está previsto realizar otros estudios?

En el momento de redactar este resumen, no estaba previsto realizar más estudios para evaluar la combinación de RO6874281 y pembrolizumab.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar más información sobre este estudio en las páginas web indicadas a continuación:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03875079>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>

¿Con quién puedo contactar 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://www.ensayosclinicosroche.es/es/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>
- Contacte con un representante en la filial local de Roche

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

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

Si tiene alguna pregunta sobre su 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 otra información identificativa

El título completo de este estudio es el siguiente: “Estudio de fase IB para evaluar la seguridad y la actividad terapéutica de RO6874281, una inmunocitoquina compuesta por una variante de interleuquina 2 (IL-2v) dirigida contra la proteína A de activación de fibroblastos (FAP), en combinación con pembrolizumab (anti-PD-1), en pacientes con melanoma avanzado y/o metastásico no tratados previamente”

- El código del protocolo de este estudio es BP41054
- El identificador ClinicalTrials.gov de este estudio es NCT03875079
- El número EudraCT de este estudio es 2018-003872-11