

Una combinación de fármacos biológicos consigue detener el melanoma avanzado durante más de un año

Los pacientes con mutación BRAF que fueron tratados por primera vez con Vemurafenib y la terapia experimental Cobimetinib logran una mediana de supervivencia libre de progresión de 13,7 meses. La mutación de la proteína BRAF V600 está presente en el 40-60% de todos los casos de melanoma. El estudio BRIM7 muestra el beneficio de combinar moléculas que bloquean distintos transmisores de la célula tumoral.

La lucha contra el melanoma avanzado acaba de registrar un avance clave en el control de la enfermedad en fase avanzada al comprobarse que la combinación de dos fármacos biológicos permite frenar la progresión de este tumor durante más tiempo. Concretamente el uso conjunto de la terapia experimental Cobimetinib (GDC-0973) y la recién aprobada en España Vemurafenib (Zelboraf®) logró que los pacientes vivieran una mediana de 13,7 meses sin experimentar un avance de la enfermedad (supervivencia libre de progresión / SLP). Se estima que el 83% de ellos estaba vivo al cabo de un año. Los datos relativos a esta estrategia proceden del estudio fase Ib, BRIM7. Los primeros resultados se presentaron el mes pasado en Vilna, Lituania, en el Congreso de la Asociación Europea de Dermato-Oncología (EADO); ahora se acaban de presentar nuevos datos en el 50 Congreso de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrado en Chicago (30 de mayo – 3 de junio), la cita mundial más relevante sobre investigación del cáncer.

Los resultados del BRIM7 suponen la presentación oficial del inhibidor de MEK Cobimetinib como opción de tratamiento, combinada con el inhibidor de BRAF Vemurafenib, para pacientes que expresan la mutación de la proteína BRAF V600, presente en el 40-60% de todos los casos de melanoma. Esta combinación de fármacos permite bloquear diferentes regiones alteradas en la célula tumoral.

El especialista español Antoni Ribas, del Centro Oncológico Jonsson de la Universidad de California y uno de los investigadores principales de este estudio, asegura que el objetivo de la combinación es obtener más respuestas, más duraderas y menos tóxicas. “Con los datos disponibles todo apunta a que esto es precisamente lo que estamos consiguiendo. Hay más pacientes que responden reduciendo el tamaño del tumor y además de forma más prolongada porque logran evitar algunos de los mecanismos de resistencia que el tumor desarrolla a estos fármacos. Además las toxicidades que genera Vemurafenib en solitario son menores cuando se usa combinado con el inhibidor de MEK. Todos los pacientes incluidos en el estudio experimentaron una reducción del tamaño del tumor al tiempo que las toxicidades disminuyen igualmente en la mayoría de los casos”.

Con la combinación, explica el doctor Ribas, “lanzamos un doble golpe al melanoma al duplicar el bloqueo de la señal que hace crecer al tumor. De este modo el riesgo de resistencia es menor, o al menos el tumor tarda más tiempo en hacerse resistente al efecto de la medicación. Eso, en términos de supervivencia libre de progresión, supone más de un año y no podemos olvidar que hace solo tres o

cuatro años la supervivencia media no pasaba de los 6-9 meses. De hecho, es que mucho de lo que tenemos ahora era impensable hace poco tiempo; hablamos de una enfermedad que en fase avanzada podíamos, con suerte, tratar a uno de cada nueve pacientes. Ahora con los inhibidores y las inmunoterapias podemos tratar a muchos más y obtener respuestas que se traducen en pacientes que están viviendo años”.

En el estudio participaron tanto pacientes que habían recibido antes Vemurafenib como aquellos que recibían la combinación como terapia de inicio. “Estos últimos han sido los que han obtenido una mejor respuesta y eso es porque cuando el tumor deja de ser sensible al efecto de Vemurafenib es porque, de alguna manera, ya ha desarrollado los mecanismos para hacerse resistente; si añadimos el inhibidor de MEK podemos tener respuestas secundarias pero duran bastante menos”.

Carga metabólica

En Chicago se acaban de presentar datos sobre el valor de la carga metabólica del tumor como factor predictivo de la supervivencia global (SG) en pacientes que han recibido el tratamiento combinado con Vemurafenib y Cobimetinib. Este trabajo sugiere que este aspecto puede ser de ayuda para prever la SG. “El uso del PET (la tomografía por emisiones de positrones) nos permite tener una visión indirecta del metabolismo de la célula. Si el tumor está muy ‘vivo’ y crece, el metabolismo va bien; si consigues bloquearlo, el metabolismo mostrará peor cara. En el BRIM7 hemos visto que la combinación es altamente activa y que se puede ver cómo ese doble bloqueo genera un empeoramiento del metabolismo de la célula”.

Resultados BRIM7

Según el estudio BRIM7 (NO25395), el 87% de los pacientes con mutación BRAF (n=63) que no habían recibido tratamiento previo respondieron al tratamiento combinado; un 10% de ellos alcanzó una respuesta completa. Otro 10% consiguió la estabilidad de la enfermedad. La mayoría de las respuestas se registró en las primeras seis semanas desde el inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes que habían progresado a una terapia previa con Vemurafenib (n=66), las tasas de respuesta y de enfermedad estable fueron del 15% y 42%, respectivamente. En este grupo la SLP se cifró en 2,8 meses, y se estima que un 32% estaba vivo al cabo de un año. El estudio BRIM7 mostró que la combinación de Cobimetinib y Vemurafenib podría administrarse de forma conjunta, permitiendo a los pacientes incluidos recibir la pauta óptima de la combinación. En el total de pacientes que participan en el estudio (n=129), los efectos adversos más comunes fueron diarrea (64%), erupción no acneiforme (60%), fatiga (48%), náusea (45%), alteración hepática según prueba de laboratorio (40%) y fotosensibilidad (40%). Las complicaciones de grado ≥ 3 fueron alteración hepática según prueba de laboratorio (11%), carcinoma cutáneo de célula escamosa (9%), erupción no acneiforme (8%), anemia (7%), dolor en articulaciones (6%), fatiga (5%) y diarrea (5%).

Actualmente Roche está esperando los datos del estudio fase III (coBRIM; GO28141) en el que se analiza la eficacia y tolerancia de la combinación Cobimetinib y Vemurafenib frente a Vemurafenib en

monoterapia, en pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente y con mutación BRAFV600. Los resultados preliminares estarán disponibles a finales de este año.

Melanoma y mutación BRAF

En España se detectan al año unos 3.600 casos de melanoma, una proliferación maligna de los melanocitos que se desarrolla en la piel en más del 95% de los casos, sobre todo en tronco y extremidades. El melanoma cutáneo constituye un 4-10% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en nuestro país. La supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico es del 90% en fase temprana e inferior al 10% cuando está avanzado o en fase metastásica.

La mutación BRAF está presente en aproximadamente la mitad de todos los casos de melanoma y en el 8% del resto de tumores. Cuando se producen mutaciones celulares que impiden que la proteína BRAF desempeñe su labor, el resultado suele ser un exceso de señalizaciones, lo que a su vez provoca un crecimiento celular descontrolado.

BRIM7

Estudio fase 1b abierto que incluye 129 pacientes con melanoma avanzado y mutación BRAFV600. Los objetivos primarios fueron evaluar la seguridad y tolerancia de la combinación e identificar la pauta y dosis óptimas para su uso en posteriores ensayos clínicos. El objetivo secundario fue determinar la actividad antitumoral de esta estrategia. Para ello se probaron, para Cobimetinib, dosis de 60, 80 o 100 mg una vez al día y en diferentes secuencias: bien durante 14 días y otros 14 sin tratamiento; bien 21 días sí, 7 no; o de forma continua (28/0); en el caso de Zelboraf, se probaron dosis de 720 o de 960 mg dos veces al día sin interrupción.

Vemurafenib

Se trata de una molécula de pequeño tamaño y administración oral, que está diseñada para inhibir, de forma selectiva y específica, la acción de la forma mutada de la proteína BRAF V600, capaz de aumentar la proliferación tumoral. Por eso no se recomienda su uso en pacientes con melanoma que no presentan esta mutación. El desarrollo del fármaco se ha llevado a cabo a través de una alianza de colaboración que desde 2006 mantienen Roche/Genentech y Plexxikon, miembro del Grupo Daiichi Sankyo.

Cobimetinib

Esta molécula (GDC-0973), descubierta por Exelixis Inc., es un inhibidor de MEK que, en combinación con otros fármacos, puede reforzar la actividad antitumoral e impedir que aparezcan los mecanismos de resistencia al tratamiento. En la mayoría de los pacientes la resistencia a inhibidores de BRAF se produce a través de una reactivación de la vía MAPK. La inhibición dual de esta vía con la

combinación de Vemurafenib y Cobimetinib podría retrasar el momento en que se activa el mecanismo de resistencia.

Acerca de Roche

Roche, cuya sede central se halla en Basilea (Suiza), es una compañía líder del sector de la salud, centrada en la investigación y con la potencia combinada de la integración farmacéutica-diagnóstica. Roche es la mayor empresa biotecnológica del mundo y tiene medicamentos auténticamente diferenciados en las áreas de oncología, inmunología, enfermedades infecciosas, oftalmología y neurociencias. El Grupo también es líder mundial en diagnóstico in vitro y diagnóstico histológico del cáncer, y se sitúa a la vanguardia en el control de la diabetes. La estrategia de Roche en medicina personalizada tiene como fin proporcionar medicamentos y pruebas diagnósticas que hagan posible mejoras tangibles de la salud, la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Fundada en 1896, Roche lleva más de un siglo contribuyendo de manera importante a mejorar la salud en todo el mundo. La Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS contiene 24 medicamentos desarrollados por Roche, entre ellos antibióticos, antipalúdicos y quimioterápicos que salvan vidas. En el año 2013, el Grupo Roche tenía más de 85.000 empleados, invirtió 8.700 millones de francos suizos en I+D y sus ventas alcanzaron la cifra de 46.800 millones de francos suizos. En Estados Unidos, Genentech es miembro de plena propiedad del Grupo Roche, que es también accionista mayoritario de Chugai Pharmaceutical (Japón). Más información en www.roche.com.

Todas las marcas comerciales mencionadas en este comunicado de prensa están protegidas por la ley.

Datos de contacto:

Nota de prensa publicada en: [España](#)

Categorías: [Medicina](#) [Industria](#) [Farmacéutica](#) [Biología](#)

NotasdePrensa

<https://www.notasdeprensa.es>