

## Resultados de um Ensaio Clínico – Resumo para Leigos

### Estudo para comparar três tratamentos (atezolizumab com quimioterapia, atezolizumab isolado e placebo com quimioterapia) em doentes com cancro da bexiga avançado ou metastático que não fizeram quimioterapia

Consulte o título completo do estudo no final do resumo.

#### Sobre este resumo

Este resumo dos resultados do ensaio clínico (designado “estudo”, neste documento) foi escrito para:

- a população em geral, e
- os participantes no estudo.

Este resumo baseia-se nas informações conhecidas à data em que foi redigido (novembro de 2019).

O estudo começou em junho de 2016 e prevê-se que termine no final de 2020. Este resumo inclui os resultados até 31 de maio de 2019. O estudo ainda está a decorrer. Alguns doentes ainda estão a ser tratados, e os médicos do estudo ainda estão a recolher informação. Este resumo será atualizado quando o estudo acabar.

Não é possível sabermos tudo sobre os possíveis efeitos secundários de um medicamento e sobre quão bem o medicamento funciona com um único estudo. São necessários muitos participantes em muitos estudos para podermos saber o mais possível sobre um medicamento. Os resultados deste estudo podem ser diferentes de resultados de outros estudos com o mesmo medicamento. **Isto significa que não deve tomar decisões médicas com base apenas neste resumo. Deve sempre falar com o seu médico antes de tomar decisões sobre o seu tratamento.**

#### Conteúdo do resumo

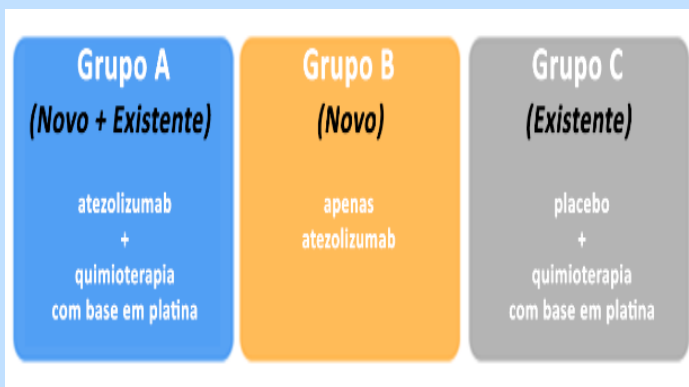
1. Informação geral sobre este estudo
2. Quem participou neste estudo?
3. O que aconteceu durante o estudo?
4. Quais foram os resultados do estudo?
5. Quais foram os efeitos secundários?
6. De que forma é que este estudo contribuiu para a investigação?
7. Existem planos para outros estudos?
8. Onde posso encontrar mais informação?

#### Agradecimento aos participantes neste estudo

Os participantes ajudaram os investigadores a responder a questões importantes sobre o cancro da bexiga avançado ou metastático (metastático significa que o cancro se espalhou para outras partes do corpo), e sobre o tratamento com um medicamento chamado atezolizumab (o medicamento em estudo).

## Principais Informações sobre este estudo

- Este estudo está a ser feito para comparar três tratamentos:
  - Um medicamento novo (o “medicamento em estudo”) usado isoladamente, chamado atezolizumab.
  - O medicamento em estudo combinado com um medicamento com platina, chamado “quimioterapia à base de platina”, que é habitualmente utilizado para tratar esta doença, matando as células malignas.
  - O medicamento de quimioterapia à base de platina já existente. Este é o tratamento atual com que os novos tratamentos estão a ser comparados.
- Neste estudo, os participantes estão a tomar: (1) o medicamento em estudo (atezolizumab) com uma quimioterapia à base de platina já existente (gemcitabina e carboplatina ou gemcitabina e cisplatina) (Grupo A – Novo + Existente), (2) atezolizumab isolado (Grupo B – Novo) ou (3) um placebo (um medicamento “falso”, que parece ser igual ao medicamento em estudo, mas que não contém qualquer medicamento verdadeiro e não tem efeito terapêutico no organismo) com uma quimioterapia à base de platina já existente (gemcitabina e carboplatina ou gemcitabina e cisplatina) (Grupo C – Existente). Os doentes no Grupo C não sabem se estão a tomar o medicamento novo ou não.



- O tratamento que cada participante iria tomar foi decidido à sorte.
- Este estudo incluiu 1213 participantes em 35 países.

- A primeira análise deste estudo, que incluiu dados até 31 de maio de 2019, demonstrou que, nos participantes a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina, o cancro não piorou até cerca de 8,2 meses depois do início do estudo, em comparação com cerca de 6,3 meses naqueles que tomaram apenas placebo + quimioterapia à base de platina.
- Os resultados iniciais da sobrevivência demonstraram que os participantes a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina sobreviveram cerca de 16,0 meses depois do início do estudo (alguns faleceram mais cedo, outros sobreviveram mais tempo), em comparação com cerca de 15,7 meses, em doentes que tomaram apenas atezolizumab, e cerca de 13,4 meses, naqueles que tomaram apenas placebo + quimioterapia à base de platina. Estes resultados são ainda iniciais. Os resultados finais da sobrevivência serão divulgados quando o estudo terminar.
- O estudo demonstrou que adicionar atezolizumab à quimioterapia à base de platina prolongou o tempo até o cancro piorar, em comparação com a quimioterapia isolada.
- Ocorreram efeitos secundários graves em aproximadamente metade dos doentes nos Grupos A e C, e em ligeiramente menos de metade dos doentes no Grupo B: 52% (234 em 453 participantes) a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina, 49% (191 em 390 participantes) a tomar placebo + quimioterapia à base de platina e 43% (152 em 354 participantes) a tomar apenas atezolizumab.
- Na data em que este resumo foi redigido (novembro de 2019), o estudo ainda está a decorrer. Prevê-se que termine no final de 2020.

## 1. Informação geral sobre este estudo

### Porque é que este estudo foi realizado?

As pessoas com cancro da bexiga que se tenha espalhado para outras partes do corpo estão, possivelmente, muito afectadas pela doença e têm poucas hipóteses de sobreviver, não havendo atualmente nenhum tratamento que possa curar todos os doentes. Geralmente, os doentes tomam medicamentos que matam as células cancerosas aos quais se dá o nome de “quimioterapia à base de platina”. É preferível os doentes receberem uma quimioterapia à base de platina chamada cisplatina, exceto se tal não for possível por motivos de saúde. Se o seu estado de saúde não for suficientemente bom, ou se sofrerem demasiados efeitos secundários ao tomar cisplatina, os doentes irão tomar uma quimioterapia à base de platina diferente, chamada carboplatina. Os médicos também podem optar por dar aos doentes um tratamento chamado imunoterapia, que consiste num medicamento que ajuda o sistema imunitário do corpo a atacar os tumores.

Neste estudo, os investigadores pretendiam saber se a combinação de quimioterapia e imunoterapia ao mesmo tempo funcionaria melhor para diminuir o tamanho do tumor.

### Quais são os medicamentos em estudo?

O estudo analisou um novo medicamento de imunoterapia chamado “atezolizumab” (conhecido pelo seu nome de marca, Tecentriq®).

- O sistema imunitário do corpo combate doenças como o cancro, mas as células cancerosas podem bloquear (parar) o sistema imunitário, impedindo-o de atacar o cancro. O atezolizumab pode libertar este bloqueio, fazendo com que o sistema imunitário seja novamente capaz de combater as células cancerosas.
- Quando um doente toma atezolizumab, o seu tumor (cancro) pode diminuir de tamanho.

Neste estudo, o atezolizumab foi usado isoladamente (Grupo B – Novo) ou com quimioterapia à base de platina (Grupo A – Novo + Existente).

- A quimioterapia usada neste estudo foi um medicamento chamado gemcitabina com outro medicamento, sendo que o médico podia escolher entre carboplatina ou cisplatina.

O atezolizumab isolado (Grupo B) ou com quimioterapia à base de platina (Grupo A) foi comparado com quimioterapia à base de platina + um “placebo” (Grupo C – Existente).

- O placebo parecia ser igual ao atezolizumab, mas não continha qualquer medicamento verdadeiro. Isto significa que não tinha qualquer efeito terapêutico no organismo. O placebo é usado para que o doente e o médico não saibam se estão a receber o medicamento verdadeiro ou não, uma vez que o facto de saberem pode, por vezes, afetar os resultados do estudo.
- Os investigadores deram o medicamento a alguns participantes e, a outros, o placebo com quimioterapia à base de platina, para que pudessem ver que benefícios ou efeitos secundários são realmente provocados pelo medicamento. A utilização de um placebo num estudo faz dele um estudo “em ocultação”.

## O que é que os investigadores procuraram averiguar?

---

Os investigadores realizaram este estudo para comparar o medicamento em estudo (atezolizumab) com ou sem quimioterapia à base de platina, para analisar quão bem o medicamento em estudo funcionava (ver secção 4 “Quais foram os resultados do estudo?”).

### **As questões principais a que os investigadores procuraram responder foram:**

1. Quanto tempo decorreu entre o início do tratamento em estudo e o agravamento do cancro dos participantes? Este intervalo de tempo foi superior em doentes a receber o medicamento em estudo (atezolizumab) com quimioterapia à base de platina?
2. Durante quanto tempo é que os participantes se mantiveram vivos? Os participantes tratados com o medicamento em estudo (atezolizumab) + quimioterapia à base de platina sobreviveram mais tempo do que os doentes tratados apenas com quimioterapia à base de platina?

### **Outras questões a que os investigadores procuraram responder incluíram:**

- Houve alterações no tamanho dos tumores dos participantes? Os investigadores analisaram esta questão várias vezes durante o estudo.
- Nos participantes cujos tumores diminuíram de tamanho durante o estudo, quanto tempo decorreu até o seu cancro piorar outra vez? Piorar, no caso de um cancro, significa que o cancro está novamente a crescer, na mesma zona do corpo em que estava e/ou numa nova zona do corpo. Isto significa que o tratamento já não está a funcionar e precisa de ser alterado.
- Quão seguros são estes medicamentos? Quantos participantes tiveram efeitos secundários ao tomar cada um dos medicamentos durante este estudo?

## Que tipo de estudo foi este?

---

Este estudo foi um estudo de “Fase 3”, isto significa que o atezolizumab tinha sido testado num pequeno número de pessoas com cancro da bexiga antes deste estudo. Neste estudo, um grande número de participantes com cancro da bexiga estava nos Grupos A (Novo + Existente), B (Novo) e C (Existente). Os investigadores queriam saber se a associação de atezolizumab com quimioterapia à base de platina poderia impedir o agravamento do cancro e a permitir aos participantes viver mais tempo.

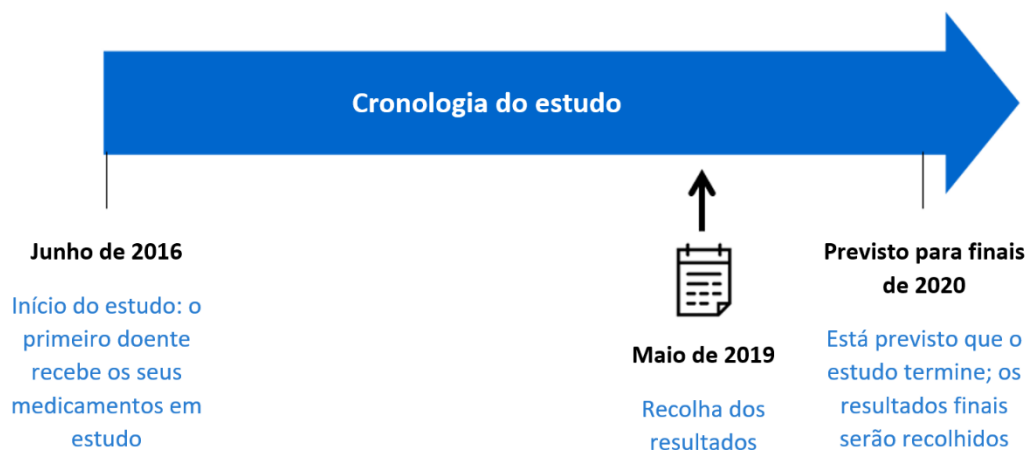
O estudo foi “aleatorizado”, isto significa que foi decidido ao acaso quais os medicamentos que os participantes iriam receber, como no lançamento de uma moeda.

Este estudo foi um estudo “em ocultação parcial”, isto significa que os participantes e os médicos do estudo não sabiam quais dos medicamentos em estudo é que os participantes estavam a tomar. Só os participantes a receber atezolizumab isolado sabiam que estavam a receber atezolizumab.

## Quando e onde é que o estudo decorreu?

---

O estudo começou em junho de 2016 e prevê-se que termine no final de 2020. Este resumo inclui os resultados até 31 de maio de 2019. Na data em que este resumo foi redigido (novembro de 2019), o estudo ainda está a decorrer. Alguns doentes ainda estão a ser tratados, e os médicos do estudo ainda estão a recolher informação.



O estudo ainda está a decorrer, pelo que o símbolo na barra cronológica (📅) mostra a data em que a informação apresentada neste resumo foi recolhida: ao fim de 3 anos (31 de maio de 2019).

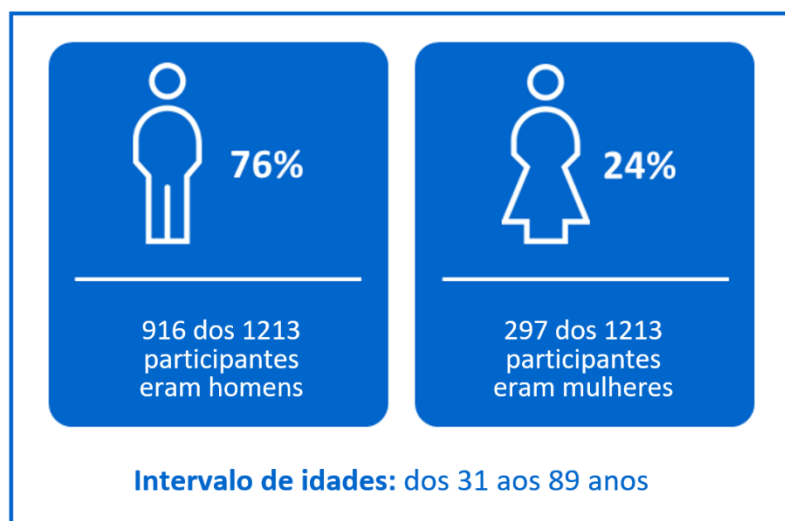
O estudo foi realizado em 221 centros de estudo em 35 países na Europa, América Central, América do Sul, América do Norte, Ásia, África e Austrália. O mapa seguinte apresenta os países onde o estudo decorreu.



## 2. Quem participou neste estudo?

Neste estudo, participaram 1213 pessoas com cancro da bexiga que se tinha espalhado para outras partes do corpo e que ainda não tinha sido tratado. As idades e o sexo dos doentes neste estudo eram representativos de todos os doentes com este tipo de cancro.

Em seguida, apresenta-se mais informação sobre os participantes no estudo.

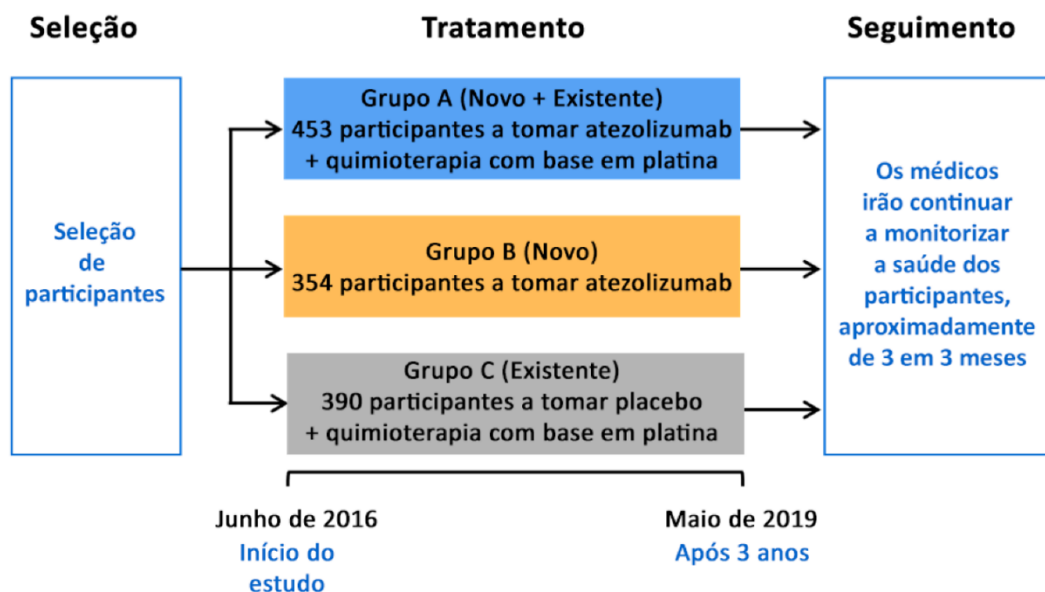


## 3. O que aconteceu durante o estudo?

Durante o estudo, os participantes foram seleccionados, ao acaso, para receber um dos 3 tratamentos. Os tratamentos foram seleccionados aleatoriamente por um computador. A tabela seguinte mostra os grupos do estudo, os medicamentos que cada grupo estava a tomar, e o momento em que os medicamentos foram tomados. Todos os medicamentos foram administrados numa veia (por perfusão).

	Atezolizumab (a nova medicação em estudo)	Quimioterapia já existente		Placebo
		Gemcitabina	Cisplatina ou carboplatina	
<b>Dias de cada ciclo de 21 dias</b>	Dia 1	Dias 1 e 8	Dia 1	Dia 1
<b>Grupo A</b>	453 doentes	453 doentes	453 doentes	-
<b>Grupo B</b>	354 doentes	-	-	-
<b>Grupo C</b>	-	390 doentes	390 doentes	390 doentes

Este estudo ainda se encontra a decorrer, o que significa que algumas pessoas ainda estão a ser tratadas com os medicamentos em estudo. Quando o estudo terminar, será pedido aos participantes que voltem ao centro do estudo, para observar o seu estado de saúde geral. Em seguida, apresenta-se mais informação sobre o que já aconteceu no estudo e sobre os próximos passos.



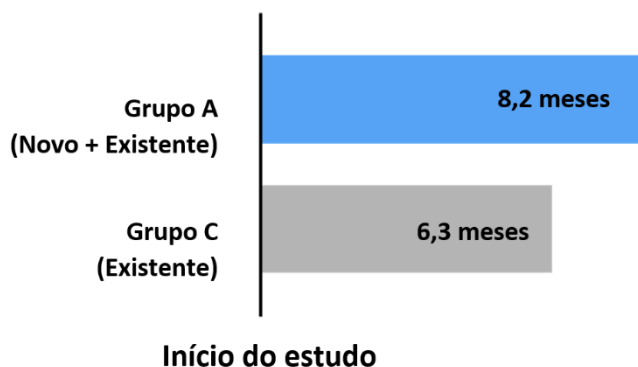
#### 4. Quais foram os resultados do estudo até à data?

**Questão 1:** Quanto tempo decorreu entre o início do tratamento em estudo e o agravamento do cancro dos participantes?

Os investigadores analisaram o tempo que decorreu até o cancro dos participantes piorar nos Grupos A e C. Os resultados do Grupo B ainda não eram finais, pelo que não estavam prontos para ser divulgados neste resumo:

Até agora, no Grupo A, o cancro dos participantes piorou após 8,2 meses, em média (em alguns participantes, o cancro não piorou de todo; noutras, piorou mais rapidamente). No Grupo C, o cancro dos participantes piorou após 6,3 meses, em média.

**Em média, quanto tempo decorreu até o cancro dos participantes piorar?**



**Questão 2:** Houve alterações no tamanho dos tumores dos participantes ou no grau de agravamento da doença? Os investigadores analisaram esta questão várias vezes durante o estudo.

- No Grupo A, 47% dos tumores dos participantes diminuíram de tamanho, e 13% dos tumores dos participantes diminuíram tanto de tamanho que deixou de ser possível medi-los.
- No Grupo C, 44% dos tumores dos participantes diminuíram de tamanho, e 7% dos tumores dos participantes diminuíram tanto de tamanho que deixou de ser possível medi-los.

**Questão 3:** Quanto tempo é que os participantes sobreviveram?

Outra informação recolhida pelos investigadores foi o tempo durante o qual os participantes sobreviveram. Compararam esta informação entre os 3 grupos. Os participantes no Grupo A sobreviveram 16,0 meses, em média, após iniciarem o medicamento, apesar de alguns terem sobrevivido mais tempo e, outros, menos tempo. Os participantes no Grupo C sobreviveram 13,4 meses, em média.

Dos 1197 participantes a quem foi inicialmente atribuído um medicamento para tomar neste estudo, 649 faleceram durante o estudo.

- No Grupo A, 236 dos 453 participantes (52%) faleceram.
- No Grupo C, 223 dos 390 participantes (57%) faleceram.

**Em média, quanto tempo é que os participantes em cada grupo sobreviveram?**





## 5. Quais foram os efeitos secundários do medicamento em estudo?

Os efeitos secundários (também chamados “reações adversas”) são problemas de saúde indesejáveis (tal como uma dor de cabeça) que se pensa serem provocados pelos medicamentos utilizados no estudo. Os efeitos secundários podem variar entre ligeiros a muito graves e variam de pessoa para pessoa. Nem todos os participantes neste estudo sofreram todos os efeitos secundários.

Nas secções seguintes, estão descritos os efeitos secundários frequentes, bem como aqueles que sugerem que o sistema imunitário de um doente possa estar a atacar o seu próprio organismo.

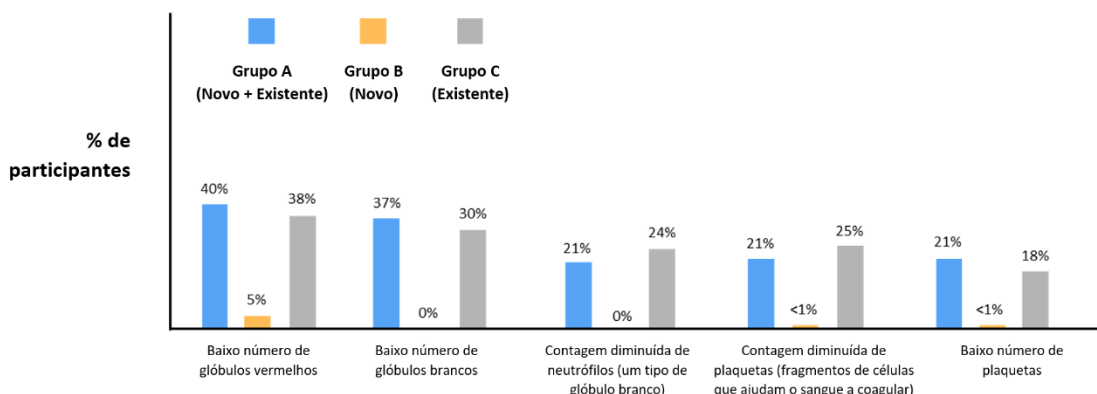
### Efeitos secundários mais frequentes

Durante este estudo, cerca de 61 em cada 100 participantes (61%) sofreram um efeito secundário que os médicos pensaram ser provocado pelos medicamentos em estudo que estavam a tomar. Os participantes em cada grupo que tiveram estes tipos de efeitos secundários foram:

- Aproximadamente 81% dos participantes a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina (Grupo A – Novo + Existente).
- Aproximadamente 15% dos participantes a tomar atezolizumab (Grupo B – Novo).
- Aproximadamente 81% dos participantes a tomar placebo + quimioterapia à base de platina (Grupo C – Existente).

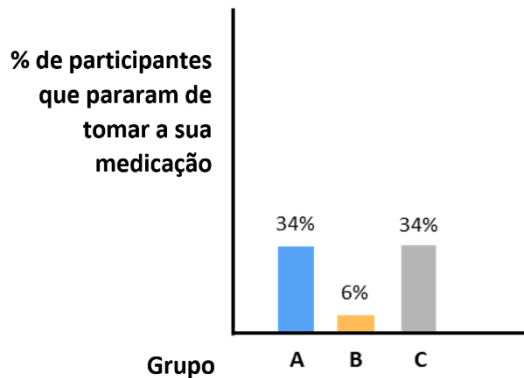
Este gráfico mostra os 5 efeitos secundários mais frequentes de Grau 3 (graves, mas não potencialmente fatais) ou de Grau 4 (potencialmente fatais) em todos os grupos de tratamento.

Que percentagem de participantes teve cada um destes efeitos secundários?



Durante o estudo, alguns participantes decidiram parar de tomar pelo menos um dos seus medicamentos por causa dos efeitos secundários:

- No Grupo A (Novo + Existente), 156 em 453 participantes (34%) pararam de tomar a medicação.
- No Grupo B (Novo), 22 em 354 participantes (6%) pararam de tomar a medicação.
- No Grupo C (Existente), 132 em 390 participantes (34%) pararam de tomar a medicação.



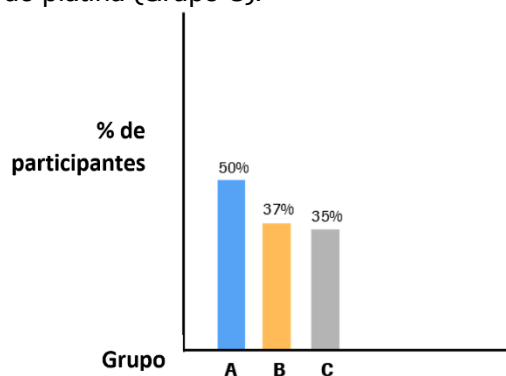
Alguns participantes no estudo faleceram por causa de efeitos secundários que podem ter estado relacionados com um dos medicamentos em estudo:

- 9 em 453 participantes (2%) no Grupo A (Novo + Existente).
- 3 em 354 participantes (< 1%) no Grupo B (Novo).
- 4 em 390 participantes (1%) no Grupo C (Existente).

### Efeitos secundários mais frequentes indicativos de envolvimento de atividade do sistema imunitário

Durante este estudo, cerca de 41 em cada 100 participantes (41%) sofreram um efeito secundário que os médicos pensaram que poderia ser uma reação do sistema imunitário ao próprio organismo do doente. Os participantes em cada grupo que tiveram estes tipos de efeitos secundários foram:

- Aproximadamente 50% dos participantes a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina (Grupo A).
- Aproximadamente 37% dos participantes a tomar apenas atezolizumab (Grupo B).
- Aproximadamente 35% dos participantes a tomar placebo + quimioterapia à base de platina (Grupo C).



A tabela seguinte mostra os 5 efeitos secundários relacionados com a imunidade mais frequentes em todos os grupos de tratamento.

	<b>Grupo A (Novo + Existente):</b>	<b>Grupo B (Novo):</b>	<b>Grupo C (Existente):</b>
<b>Efeitos secundários relacionados com a imunidade mais frequentemente notificados neste estudo</b>	<b>participantes a tomar atezolizumab + quimioterapia à base de platina</b>  (453 participantes, no total)	<b>participantes a tomar atezolizumab</b>  (354 participantes, no total)	<b>participantes a tomar placebo + quimioterapia à base de platina</b>  (390 participantes, no total)
Erupção cutânea	30% (137 em 453)	13% (45 em 354)	19% (74 em 390)
Hepatite (diagnóstico e resultados laboratoriais anormais) <sup>a</sup>	18% (82 em 453)	14% (50 em 354)	13% (49 em 390)
Hepatite (resultados laboratoriais anormais)	17% (79 em 453)	13% (46 em 354)	11% (44 em 390)
Hepatite (diagnóstico)	1% (6 em 453)	2% (6 em 354)	2% (8 em 390)
Diminuição da atividade da tiroide	11% (48 em 453)	10% (36 em 354)	4% (15 em 390)
Aumento da atividade da tiroide	7% (31 em 453)	5% (17 em 354)	2% (7 em 390)
Inflamação do tecido dos pulmões	3% (12 em 453)	3% (12 em 354)	2% (6 em 390)
Inflamação do pâncreas	1% (3 em 453)	2% (6 em 354)	1% (2 em 390)

<sup>a</sup> Alguns doentes estavam inseridos em ambas as categorias.

## Outros efeitos secundários

Pode encontrar informações sobre outros efeitos secundários (não apresentados nas secções anteriores) nos sites da Internet referidos no fim deste resumo (ver secção 8).

## 6. Qual o significado destes resultados para os médicos e para os doentes?

A informação apresentada neste resumo foi obtida num único estudo em 1213 pessoas com cancro da bexiga que se tinha espalhado para outras partes do corpo e que não tinha sido tratado. Estes resultados ajudaram os investigadores a saber mais sobre o tratamento com atezolizumab em doentes com cancro da bexiga.

Em termos gerais, este estudo demonstrou que o cancro dos participantes a quem foi dado atezolizumab além de quimioterapia à base de platina demorou mais tempo a piorar, e que estes doentes não tiveram efeitos secundários novos. Além disso, os participantes a tomar atezolizumab com quimioterapia à base de platina aparentaram sobreviver mais tempo do que aqueles que receberam quimioterapia à base de platina + placebo.

Não é possível sabermos tudo sobre a segurança de um medicamento e sobre quão bem o medicamento funciona com um único estudo. São necessários muitos participantes em muitos estudos para podermos saber tudo o que precisamos. Os resultados deste estudo podem ser diferentes de resultados de outros estudos com o mesmo medicamento.

- Isto significa que não deve tomar decisões com base apenas neste resumo; deve sempre falar com o seu médico antes de tomar decisões sobre o seu tratamento.

## 7. Existem planos para outros estudos?

Estão planeados mais trabalhos para analisar a eficácia e a segurança de atezolizumab em doentes que participaram neste ensaio.

Este estudo começou em junho de 2016 e prevê-se que termine no final de 2020. Este resumo inclui os resultados até 31 de maio de 2019. O estudo ainda está a decorrer, e os médicos do estudo ainda estão a recolher informação.

Neste momento, está a decorrer outro ensaio clínico (IMvigor010; NCT02450331), no qual alguns doentes recebem atezolizumab e outros não, após cirurgia para retirar a bexiga.

## 8. Onde posso encontrar mais informação?

Poderá encontrar mais informação sobre este estudo nos seguintes *sites* (em inglês):

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02807636>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000250-35/results>

Se quiser saber mais sobre os resultados deste estudo, o título completo do artigo científico respetivo (em inglês) é: “*Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial*”. Os autores do artigo científico são: Matthew D. Galsky, José Ángel Arranz Arija, Aristotelis Bamias, Ian D. Davis, Maria De Santis e outros. O artigo foi publicado na revista *The Lancet*, volume número 335, nas páginas 1547-57, 16 de maio de 2020.

## Quem posso contactar, se tiver questões sobre este estudo?

Se tiver mais questões:

- Contacte um representante no departamento local da Roche.

Se participou neste estudo, e tem dúvidas sobre os resultados:

- Fale com o médico ou com a equipa do estudo no hospital ou clínica do estudo.

Se tem dúvidas sobre o seu próprio tratamento:

- Fale com o médico responsável pelo seu tratamento.

### **Quem organizou e financiou este estudo?**

---

Este estudo foi organizado e financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd, cuja sede é em Basileia, na Suíça.

### **Título completo do estudo e outros elementos de identificação**

---

O título completo do estudo (em inglês) é: *“Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor130)”*.

O estudo é conhecido por “IMvigor130”.

- O número do protocolo deste estudo é: WO30070.
- O número de identificação do ClinicalTrials.gov deste estudo é: NCT02807636.
- O número EudraCT deste estudo é: 2016-000250-35.