

Muscle-invasive Bladder CancerCáncer de vejiga

## Estudio para evaluar el efecto de atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular de alto riesgo. (IMvigor011)

A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy

<b>Trial Status</b> Activo, no seleccionando	<b>Trial Runs In</b> 24 Countries	<b>Trial Identifier</b> NCT04660344 BO42843
---	--------------------------------------	--

La información se obtuvo directamente de sitios web de registros públicos, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc., y no se ha editado.

### Official Title:

Estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado de atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) en comparación con un placebo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular de alto riesgo que tienen niveles de CTDNA positivos tras una cistectomía.

### Trial Summary:

Se trata de un estudio global de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento adyuvante con atezolizumab en comparación con el placebo en participantes con cáncer con invasión muscular (CVIM) que tienen ADNc positivo y presentan un alto riesgo de recurrencia tras la cistectomía.

**Hoffmann-La Roche**  
Sponsor

**Fase III**  
Phase

**NCT04660344 BO42843**  
Trial Identifiers

### Eligibility Criteria:

**Gender**  
All

**Age**  
#18 Years

**Healthy Volunteers**  
No

### 1. ¿Por qué es necesario este estudio?

# ForPatients

*by Roche*

Este estudio está analizando un medicamento llamado atezolizumab y un dispositivo en investigación llamado Signatera, que es una prueba para ADN tumoral circulante (también llamado ADNtc). El medicamento se está probando como tratamiento administrado después de la cirugía en personas con un tipo de cáncer de vejiga llamado cáncer de vejiga con invasión muscular (CVIM) que tienen ADNtc en la sangre después de la extirpación quirúrgica de la vejiga. El ADN tumoral circulante es una molécula de ADN que contiene información genética que identifica el tumor. Encontrar ADNtc en la sangre después de la cirugía podría significar que un paciente tiene un mayor riesgo de que el cáncer regrese. El objetivo de este estudio es comparar los efectos de atezolizumab frente a un placebo (una sustancia que tiene el mismo aspecto que el medicamento pero sin principio activo) en pacientes con CVIM que se han sometido a una intervención quirúrgica para extirpar la vejiga y cuya prueba de ADNtc confirmó la presencia de ADNtc en la sangre.

## **2. ¿Quién puede participar en el estudio?**

Las personas mayores de 18 años con CVIM de alto riesgo pueden participar en el estudio si han recibido un tratamiento quirúrgico satisfactorio para extirpar la vejiga y el cáncer en los 6 meses anteriores. Es posible que las personas no puedan participar en este estudio si no se han recuperado completamente de la cirugía o si han recibido ciertos tratamientos en el pasado o en un plazo determinado.

## **3. ¿Cómo funciona este estudio?**

Las personas se someterán a pruebas de selección para comprobar si pueden participar en el estudio. El periodo de selección tardará aproximadamente 6 semanas en completarse y se denomina fase de preselección. Durante esta fase se analizará una muestra del tumor para detectar una proteína llamada PDL1. Además, se analiza el ADN del tumor mediante una técnica denominada secuenciación del exoma completo (WES) en la que se identifican fragmentos de ADN denominados genes.

Si tanto el análisis de PDL1 como el de WES son satisfactorios, los participantes podrán pasar a la fase de vigilancia del estudio. Durante la fase de vigilancia se supervisará a los participantes mediante análisis de sangre periódicos cada 6 semanas durante un máximo de 6 meses (o hasta 9 meses después de la fecha de la intervención quirúrgica) y luego continuarán con análisis de sangre y exploraciones cada 3 meses durante un máximo de 1 año. Si los análisis de sangre muestran fragmentos de material genético del tumor en la sangre (ADNtc), y si las exploraciones no muestran indicios de que el cáncer de vejiga haya reaparecido, se invitará a los participantes a unirse a la fase de tratamiento del ensayo clínico. Encontrar ADNtc del cáncer en la sangre después de la cirugía podría significar que las personas tienen un mayor riesgo de que el cáncer regrese.

Si no se detecta ADNtc en la sangre al final de la fase de vigilancia, se ofrecerá a los participantes la posibilidad de pasar a un seguimiento de vigilancia durante 4 años, en el

# ForPatients

*by Roche*

que se les realizarán 4 exploraciones durante los 2 primeros años para comprobar si el cáncer reaparece y, a continuación, se contactará con ellos 4 veces durante los 2 últimos años.

Los participantes con un resultado positivo en la prueba de ADNtc pueden ser aptos para entrar en la fase de tratamiento. Se dividirá en 2 grupos a todas las personas que sean aptas para recibir tratamiento aleatoriamente (como al lanzar una moneda al aire) y se les administrará:

# Atezolizumab, administrado en infusión intravenosa cada 28 días durante un máximo de 12 ciclos (1 año) de tratamiento

# O placebo (medicamento no activo) administrado en infusión intravenosa cada 28 días durante un máximo de 12 ciclos (1 año) de tratamiento

Los participantes tendrán una probabilidad de 2 entre 3 de ser incluidos en el grupo de atezolizumab y una probabilidad de 1 entre 3 de ser incluidos en el grupo de placebo.

Se trata de un ensayo clínico "controlado con placebo", lo que significa que a uno de los grupos se le administrará un medicamento sin principios activos (también conocido como "placebo"). Se utiliza un placebo para demostrar que cualquier efecto (bueno o malo) es consecuencia del tratamiento activo que se está evaluando y que el médico o los participantes no pueden influir en los resultados del ensayo clínico.

Se trata también de un estudio doble ciego. Esto significa que ni los participantes en el estudio ni el equipo que lo dirige sabrán qué tratamiento se está administrando hasta que finalice el estudio. Esto se hace para asegurarse de que los resultados del tratamiento no se ven afectados por lo que las personas esperaban del tratamiento recibido. Sin embargo, el médico del estudio puede averiguar en qué grupo se encuentra el participante, si la seguridad de los participantes está en riesgo.

Durante la fase de tratamiento, se realizarán exploraciones y análisis de sangre cada 9 semanas para ver cómo los participantes están respondiendo al tratamiento y otros exámenes periódicos para detectar los posibles efectos secundarios que puedan estar teniendo. Una vez finalizado el tratamiento los participantes se seguirán sometiendo a evaluaciones programadas para detectar signos de cáncer cada 9 semanas durante el primer año, cada 3 meses durante el año siguiente y cada 6 meses durante los 2 años siguientes, con una visita final casi 1 año después. El tiempo total de participación en el estudio será de unos 7 años. Los participantes tienen derecho a suspender el tratamiento del estudio y a abandonar el estudio en cualquier momento, si así lo desean.

#### **4. ¿Cuáles son los principales resultados que se miden en este estudio?**

# ForPatients

*by Roche*

El principal resultado que se mide en el estudio para evaluar si el medicamento ha funcionado es el tiempo que un médico tarda en determinar que el cáncer ha reaparecido, contando desde el momento de la asignación del tratamiento (aleatorización al tratamiento). Otros resultados clave que se miden en el estudio son:

- ¿Cuánto tiempo pueden vivir específicamente los pacientes con este tipo de cáncer?
- ¿Cuánto tiempo tarda el cáncer en diseminarse a otras partes del cuerpo o cuánto tarda el paciente en fallecer?
- ¿Cómo afecta el tratamiento al funcionamiento diario y a la calidad de vida de los pacientes?
- ¿Cuántos pacientes presentan una disminución del ADNtc durante el tratamiento?

## **5. ¿Existen riesgos o beneficios por participar en este estudio?**

Formar parte del estudio puede hacer que los participantes se sientan mejor o no. Sin embargo, la información recogida en el estudio puede ayudar a otras personas con enfermedades similares en el futuro.

Es posible que en el momento del estudio no se sepa por completo hasta qué punto es seguro y eficaz el tratamiento del estudio. El estudio implica algunos riesgos para los participantes. Sin embargo, por lo general, estos riesgos no son mayores que los relacionados con la atención médica habitual o la evolución natural de la enfermedad. Se informará a las personas interesadas en participar acerca de los riesgos y los beneficios, así como de cualquier procedimiento o prueba adicional a la que puedan tener que someterse.

Todos los detalles del estudio se recogerán en un documento de consentimiento informado. En él se facilita también información sobre los posibles efectos y otras opciones de tratamiento.

### **Riesgos asociados al estudio**

Los participantes pueden presentar efectos no deseados derivados del atezolizumab y la prueba (prueba Signatera de ADNtc) que se utilizan en este estudio. Estos efectos no deseados pueden ser leves o graves, e incluso potencialmente mortales, y varían de una persona a otra. Durante este estudio, los participantes se someterán a revisiones periódicas para comprobar si se producen efectos no deseados.

### **Atezolizumab**

Se informará a los participantes sobre los efectos no deseados conocidos de atezolizumab y los posibles efectos no deseados en función de los estudios realizados en seres humanos y de laboratorio o de los conocimientos sobre medicamentos similares.

# ForPatients

*by Roche*

Los efectos no deseados conocidos incluyen dolor en las articulaciones, falta de energía, dolor de espalda, tos, disminución del apetito, deposiciones acuosas frecuentes, dificultad para respirar, sensación de cansancio o debilidad, fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y óseo. Los medicamentos del estudio pueden ser perjudiciales para el feto en caso de embarazo.

Las mujeres y los hombres deben tomar precauciones para evitar el embarazo y así la posible exposición del feto al tratamiento del estudio.

## **Signatera (prueba de ADNtc)**

Se informará a los participantes sobre cualquier efecto no deseado conocido de la prueba Signatera y, en su caso, también sobre los posibles efectos no deseados basados en estudios en seres humanos y de laboratorio o en el conocimiento de dispositivos similares. La prueba Signatera se utilizará para analizar la sangre del paciente en busca de ADN tumoral circulante. Se informará a los participantes sobre cualquier efecto no deseado conocido de la prueba Signatera y, en su caso, sobre los posibles efectos no deseados basados en estudios en seres humanos y de laboratorio o en el conocimiento de procedimientos similares.

## ***Inclusion Criteria:***

### **Criterios de inclusión de la fase de vigilancia**

Los pacientes deberán cumplir los criterios siguientes para poder participar en la fase de vigilancia del estudio:

- Firma del documento de consentimiento informado.
- Edad  $\geq 18$  años en el momento de firmar el documento de consentimiento informado.
- Capacidad para cumplir el protocolo del estudio.
- CU (también denominado CCT) de vejiga con invasión muscular confirmado histológicamente.

Los pacientes con carcinomas con histologías mixtas deberán tener un patrón dominante de células de transición.

- Clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) (basada en el Manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer [AJCC], 8ª edición; Amin et al. 2016) en el examen anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica como sigue:

- Pacientes que recibieron o no QNA a base de platino con un estadio tumoral de (y)pT2-4aN0M0 o (y)pT0-4aN+ M0.

o Se considerará que han recibido QNA previa los pacientes que hayan recibido tres o más ciclos de una pauta con platino.

- Resección quirúrgica del CU de vejiga con invasión muscular.

# ForPatients

*by Roche*

La cistectomía radical podrá practicarse mediante un abordaje abierto, laparoscópico o robótico. La cistectomía debe incluir una linfadenectomía bilateral, cuya extensión quedará a criterio del cirujano responsable, aunque, de forma óptima, debería extenderse, como mínimo, desde la porción media de la arteria ilíaca común en sentido proximal hasta el ligamento de Cooper en sentido distal, lateralmente al nervio genitofemoral e inferiormente al nervio obturador. El método de derivación urinaria en los pacientes sometidos a cistectomía quedará a criterio del cirujano y a elección del paciente.

Podrán participar pacientes con bordes quirúrgicos negativos (es decir, resección R0) o con carcinoma *in situ* en el borde ureteral distal o uretral.

Se excluirá a los pacientes con un borde R2 positivo (que se define como identificación de tumor en el borde teñido de grasa perivesical que rodea la pieza de cistectomía) o R1 (que se define como la presencia de signos de enfermedad microscópica identificados en el borde tumoral), excepto carcinoma *in situ* en el borde ureteral distal o uretral.

- Recuperación completa de la cistectomía e inclusión en el estudio en las 24 semanas siguientes a la cistectomía

Debe haber transcurrido un mínimo de 6 semanas desde la intervención quirúrgica.

- Disponibilidad de una muestra tumoral quirúrgica adecuada (por ejemplo, calidad y cantidad suficientes) para determinar la expresión de PD-L1, con un informe de SPE evaluable (diseñabilidad del análisis de tcDNA), y para investigar biomarcadores exploratorios mediante análisis el laboratorio central.

Deberá enviarse un bloque tumoral fijado en formol e incluido en parafina (FFIP) representativo junto con un informe anatomopatológico asociado; se recomiendan dos bloques tumorales FFIP, si están disponibles.

Si no puede proporcionarse un bloque tumoral FFIP intacto, se permite el envío de un mínimo de 20 extensiones que contengan cortes seriados recientes sin teñir derivados de un bloque tumoral FFIP preparado y enviado según se describe en el manual del laboratorio. Junto con la muestra deberá enviarse una copia del informe anatomopatológico asociado a la muestra biológica sin identificación. Los pacientes con menos de 16 preparaciones podrán seguir siendo aptos para participar en el estudio tras una consulta con el monitor médico.

El tejido tumoral debe ser de buena calidad según el contenido de tumor total y viable, así como contener un componente de invasión muscular (es decir, T2 o superior) verificado mediante examen anatomopatológico local. No se consideran aceptables las muestras de aspiración con aguja fina, cepillado, sedimento celular de derrame pleural, metástasis óseas ni lavado. Se prefiere tejido tumoral de una resección quirúrgica.

Cuando no se disponga de tejido tumoral resecado o se determine que no es adecuado para los análisis exigidos, podrá enviarse una biopsia tumoral previa al tratamiento (p. ej.,

resección transuretral de tumor vesical [RTUTV]) para determinar el estado de ADNtc y la expresión de PD-L1, pero deberá cumplir el requisito de tejido indicado anteriormente para el tumor resecado.

Además, las muestras de tejido tumoral obtenidas mediante biopsia diagnóstica con aguja gruesa podrán enviarse únicamente para determinar la expresión de PD-L1. En caso de muestras de biopsia con aguja gruesa, deberá enviarse un mínimo de tres cilindros para evaluación.

- Envío de una muestra de sangre emparejada postoperatoria para identificar mutaciones somáticas en el tejido tumoral.
- Envío de una muestra de sangre para análisis de ADNtc en plasma, obtenida al menos 6 semanas después de la intervención quirúrgica.
- Disponibilidad de un informe de SPE evaluable (diseñabilidad del análisis de ctDNA) basado en una muestra de tejido tumoral y sangre emparejada.
- Expresión tumoral de PD-L1 determinada mediante IHQ evaluable en un análisis central de una muestra de tejido tumoral representativa.
- Ausencia de enfermedad residual y de metástasis, confirmada mediante una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) basal negativa de la pelvis, el abdomen y el tórax no más de 28 días antes de la inclusión.

Se exigirán estudios de imagen de las vías urinarias superiores, que podrán incluir uno o más de los siguientes: pielografía intravenosa (PIV), urografía por TC, ecografía renal con pielografía retrógrada, ureteroscopia o urografía por RM.

Sin embargo, no será necesario obtener imágenes separadas de las vías urinarias superiores mediante una de estas modalidades siempre que las vías superiores se visualicen en los estudios de imagen del abdomen y la pelvis. Los estudios de imagen deberán realizarse no más de 28 días antes de la inclusión.

Tendrán que realizarse otras exploraciones que estén clínicamente indicadas.

## **Criterios de inclusión adicionales de la fase de tratamiento**

Los pacientes incluidos en la fase de vigilancia deberán cumplir los criterios siguientes para ser aleatorizados en la fase de tratamiento del estudio:

- Muestra de sangre para ctDNA en plasma evaluada como ctDNA positiva, definido como la presencia de dos o más mutaciones de las 16 mutaciones identificadas según el informe de SPE evaluable (diseñabilidad del análisis de ctDNA) del paciente.
- Ausencia de enfermedad residual y de metástasis, confirmada mediante una TC o RM toracoabdominopélvica inicial negativa no más de 28 días antes de la aleatorización, según la evaluación del investigador.

La confirmación de la ausencia de enfermedad se determinará mediante una evaluación radiológica centralizada e independiente de los datos de imagen.

# ForPatients

*by Roche*

Se exigirán estudios de imagen de las vías urinarias superiores, que podrán incluir uno o más de los siguientes: PIV, urografía por TC, ecografía renal con pielografía retrógrada, ureteroscopia o urografía por RM. Sin embargo, no será necesario obtener imágenes separadas de las vías urinarias superiores mediante una de estas modalidades siempre que las vías superiores se visualicen en los estudios de imagen del abdomen y la pelvis. Los estudios de imagen deberán realizarse no más de 28 días antes de la aleatorización.

Tendrán que realizarse otras exploraciones que estén clínicamente indicadas.

- Estado funcional del ECOG # 2.
- Esperanza de vida # 12 semanas.
- Función hematológica y de órganos efectores adecuada, definida por los resultados analíticos siguientes, obtenidos en los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio:

- RAN #1,5 x 10<sup>9</sup>/l (1500/μl) sin apoyo con factor estimulador de las colonias de granulocitos.

- Recuento de leucocitos > 2500/μl

- Recuento de linfocitos # 0,3 x 10<sup>9</sup> grados/l (300/μl).

- Recuento de plaquetas # 100 x 10<sup>9</sup> grados/l (100 000/μl) sin transfusiones.

- Hemoglobina #90 g/l (90 g/dl).

Los pacientes podrán recibir transfusiones o tratamientos estimuladores de la eritropoyesis para cumplir este criterio.

- AST, ALT y FA #2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

- Bilirrubina total #1,5 veces el LSN, con la siguiente excepción:

Pacientes con enfermedad de Gilbert conocida: Bilirrubina total #3 veces el LSN.

- Pacientes que no reciban anticoagulación terapéutica: INR y TTPa #1,5 veces el LSN o INR <1,7 veces el LSN.

- Pacientes que reciban anticoagulación terapéutica: tratamiento anticoagulante estable.

- Aclaramiento de creatinina #20 ml/min (calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault).

- Mujeres en edad fértil: compromiso de practicar abstinencia sexual (ausencia de relaciones heterosexuales) o utilizar métodos anticonceptivos, así como de abstenerse de donar óvulos, según se define a continuación:

# ForPatients

*by Roche*

Las mujeres deberán practicar abstinencia sexual o utilizar métodos anticonceptivos con un índice de fallos < 1% anual durante el período de tratamiento y hasta 5 meses después de la última dosis de atezolizumab. Las mujeres deberán abstenerse de donar óvulos durante ese mismo periodo.

Se considera en edad fértil a toda mujer que haya tenido la menarquia, no haya alcanzado un estado posmenopáusico (#12 meses seguidos de amenorrea sin causa identificada distinta de la menopausia) y no presente esterilidad definitiva debido a una intervención quirúrgica (es decir, extirpación de los ovarios, las trompas de Falopio o el útero) o por otra causa determinada por el investigador (p. ej., agenesia mülleriana). La definición de edad fértil se podrá adaptar para reflejar las directrices o normas locales.

Son ejemplos de métodos anticonceptivos con un índice de fallos <1 % anual la ligadura de trompas bilateral, la esterilización masculina, el uso de anticonceptivos hormonales que inhiban la ovulación, los dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas y los dispositivos intrauterinos de cobre.

La fiabilidad de la abstinencia sexual debe evaluarse en relación con la duración del ensayo clínico y con el modo de vida preferido y habitual de cada participante. La abstinencia periódica (por ejemplo, métodos del calendario, de la ovulación, sintotérmico y postovulatorio) y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos adecuados. Si lo exigen las directrices o normas locales, se indicarán en el documento de consentimiento informado local los métodos anticonceptivos adecuados y se incluirá información sobre la fiabilidad de la abstinencia.

## ***Exclusion Criteria:***

### **Criterios de exclusión médicos generales para la fase de vigilancia**

No podrán participar en el estudio los pacientes que cumplan alguno de los criterios médicos generales siguientes:

- Resultado conocido de IHQ de PD-L1 con el tratamiento adyuvante.

La decisión relativa al tratamiento adyuvante no debe basarse en el resultado de IHQ de PD-L1.

- Embarazo o lactancia.
- Prueba positiva para el VIH, con la siguiente excepción:

Los pacientes con un resultado positivo en la prueba del VIH realizada en la selección podrán participar siempre que se encuentren estables con tratamiento antirretroviral, tengan un recuento de CD4 # 200/µl y una carga viral indetectable.

- Pacientes con hepatitis B activa (definida por un resultado positivo en el análisis del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] realizado en la selección) o hepatitis C.

# ForPatients

*by Roche*

Podrán participar pacientes con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o infección por el VHB que ha remitido (definida como la presencia de anticuerpos contra el antígeno central del virus de la hepatitis B y ausencia de HBsAg). En estos pacientes deberá obtenerse un resultado negativo de ADN del VHB antes de su inclusión.

Los pacientes que den positivo para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) solo podrán participar si dan negativo para ARN del VHC en una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

- Tuberculosis activa confirmada mediante una prueba realizada en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.

Los investigadores podrán realizar una prueba de tuberculosis en los 3 meses previos a la inclusión en la vigilancia. Dependiendo del tiempo que los pacientes continúen en vigilancia, puede ser necesario repetir las pruebas en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento para evitar la inclusión de pacientes con enfermedad activa.

- Antecedentes de reacciones alérgicas, anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad graves a anticuerpos quiméricos o humanizados o a proteínas de fusión.
- Hipersensibilidad documentada a biofármacos elaborados en células de ovario de hámster chino o a cualquiera de los componentes de la formulación de atezolizumab.
- Antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, entre ellas, miastenia grave, miositis, hepatitis autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis vascular asociada a síndrome antifosfolípido, granulomatosis con poliangitis, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, vasculitis o glomerulonefritis.

Podrán participar pacientes con antecedentes de hipotiroidismo autoinmunitario que estén recibiendo dosis estables de tratamiento de reposición con hormonas tiroideas. También podrán participar pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 controlada que estén recibiendo dosis estables de una pauta de insulina.

- Antecedentes de fibrosis pulmonar idiopática, neumonía organizada (por ejemplo, bronquiolitis obliterante), neumonitis medicamentosa, neumonitis idiopática o signos de neumonitis activa en la TC de tórax de selección.

Se permitirán los antecedentes de neumonitis por radiación en el campo irradiado (fibrosis).

- Enfermedad cardiovascular importante, como cardiopatía de clase II o superior según la New York Heart Association, infarto de miocardio en los 3 meses previos, arritmias inestables o angina de pecho inestable.

Los pacientes con enfermedad coronaria conocida, insuficiencia cardíaca congestiva que no cumpla los criterios anteriores o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50% deberán estar recibiendo un tratamiento médico estable y optimizado, en opinión del médico responsable, tras consultar a un cardiólogo, si procede.

- Alotrasplante previo de células madre u órganos sólidos.

# ForPatients

*by Roche*

- Cualquier otra enfermedad, disfunción metabólica, hallazgo en la exploración física o resultado analítico que haga sospechar de forma razonable una enfermedad o proceso que contraindique el uso de un medicamento experimental o que pueda afectar a la interpretación de los resultados o que pueda suponer un alto riesgo de sufrir complicaciones del tratamiento para el paciente.

## **Criterios de exclusión específicos del cáncer para la fase de vigilancia**

No podrán participar en el estudio los pacientes que cumplan alguno de los criterios específicos del cáncer siguientes:

- Cualquier tratamiento antineoplásico autorizado, incluidas quimioterapia y hormonoterapia, en las 3 semanas previas a la inclusión en el estudio.

Se permite el uso de tratamiento hormonal sustitutivo o de anticonceptivos orales.

- Quimioterapia o radioterapia adyuvante contra el CU después de la cistectomía.

Podrán participar pacientes que hayan recibido quimiorradioterapia primaria para conservar la vejiga antes de la cistectomía y serán tratados igual que los que hayan recibido QNA previa.

- Tratamiento con otros medicamentos en investigación o participación en otro estudio clínico con intención terapéutica en los 28 días, o el equivalente a cinco semividas del fármaco, lo que suponga más tiempo, previos a la inclusión.
- Neoplasias malignas distintas del CU en los 5 años previos a la inclusión en el estudio.

No podrán participar pacientes con CU de vías urinarias superiores de alto riesgo (definido como un estadio tumoral (y)pT2-4a o (y)pN+) en los 5 años previos al día 1 del ciclo 1.

Podrán participar pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo localizado (definido como un estadio #T2c, una puntuación de Gleason #7 y una concentración de antígeno prostático específico [PSA] en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata #20 ng/ml [si se determina]) tratados con intención curativa y sin recidiva por PSA.

Podrán participar pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (definido como un estadio T1/T2a, una puntuación de Gleason #7 y una concentración de PSA #10 ng/ml) no tratados previamente y sometidos a vigilancia activa.

Podrán participar pacientes con neoplasias malignas con un riesgo insignificante de metástasis o muerte (por ejemplo, riesgo de metástasis o muerte <5% al cabo de 5 años) siempre que cumplan todos los criterios siguientes:

- Neoplasia maligna tratada con intención curativa prevista (por ejemplo, carcinoma *in situ* de cuello uterino debidamente tratado, cáncer basocelular o espinocelular de piel o carcinoma canalicular *in situ* tratado quirúrgicamente con intención curativa).

- Ausencia de datos de recidiva o metástasis según los estudios de imagen de seguimiento y marcadores tumorales específicos de la enfermedad.

## **Criterios de exclusión adicionales de la fase de tratamiento**

No podrán participar en la fase de tratamiento los pacientes que cumplan alguno de los criterios adicionales siguientes:

- Cualquier tratamiento antineoplásico autorizado, incluidas quimioterapia y hormonoterapia, en las 3 semanas previas a la aleatorización a la fase de tratamiento.

Se permite el uso de tratamiento de reposición hormonal o de anticonceptivos orales.

- Quimioterapia o radioterapia adyuvante contra el CU después de la cistectomía.

Podrán participar pacientes que hayan recibido quimiorradioterapia primaria para conservar la vejiga antes de la cistectomía y serán tratados igual que los que hayan recibido QNA previa.

- Tratamiento con otros medicamentos en investigación o participación en otro estudio clínico con intención terapéutica en los 28 días, o el equivalente a cinco semividas del fármaco, lo que suponga más tiempo, previos a la aleatorización a la fase de tratamiento.
- Infecciones graves en las 4 semanas previas al día 1 del ciclo 1, entre ellas, infecciones complicadas que requieran hospitalización, bacteriemia o neumonía grave.

Los signos o síntomas de infección en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1 son causa de exclusión.

- Administración de antibióticos por vía oral o IV con fines terapéuticos en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1

Podrán participar pacientes que estén recibiendo antibióticos con fines profilácticos (por ejemplo, para la prevención de infecciones urinarias o de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

- Intervención de cirugía mayor distinta de la practicada con fines diagnósticos en los 28 días previos al día 1 del ciclo 1 o previsión de la necesidad de una intervención de este tipo durante el estudio.
- Administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas previas al comienzo del tratamiento del estudio o previsión de que vaya a necesitarse una vacuna de este tipo durante el tratamiento con atezolizumab o en los 5 meses siguientes a la última dosis de atezolizumab.

La vacuna antigripal deberá administrarse únicamente durante la temporada de gripe (aproximadamente entre octubre y mayo en el hemisferio norte y entre abril y septiembre en el hemisferio sur). Los pacientes deben comprometerse a no recibir una vacuna antigripal de virus vivos atenuados (por ejemplo, FluMist®) en los 28 días previos a la aleatorización, durante el tratamiento y hasta 5 meses después de la última dosis de atezolizumab (en el caso de los pacientes aleatorizados a recibir atezolizumab).

# ForPatients

*by Roche*

- Albúmina sérica <2,5 g/dl.
- Prueba positiva para el VIH, con la siguiente excepción:
- Los pacientes con un resultado positivo en la prueba del VIH realizada en la selección podrán participar siempre que se encuentren estables con tratamiento antirretroviral, tengan un recuento de CD4 #200/μl y una carga viral indetectable.
- Pacientes con hepatitis B activa (definida por un resultado positivo en el análisis del HBsAg realizado en la selección) o hepatitis C.

Podrán participar pacientes con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o infección por el VHB que ha remitido (definida como la presencia de anticuerpos contra el antígeno central del virus de la hepatitis B y ausencia de HBsAg). En estos pacientes deberá obtenerse un resultado negativo de ADN del VHB antes de su inclusión.

Los pacientes que den positivo para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) solo podrán participar si dan negativo para ARN del VHC en una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

- Tuberculosis activa confirmada mediante una prueba realizada en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.

## **Criterios de exclusión adicionales de la fase de tratamiento relacionados con la medicación**

No podrán participar en la fase de tratamiento los pacientes de la fase de vigilancia que cumplan alguno de los criterios relacionados con la medicación siguientes:

- Tratamiento previo con agonistas de CD137 o tratamientos de bloqueo de puntos de control inmunológico, como anticuerpos terapéuticos anti-CD40, anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1.
- Tratamiento con inmunoestimuladores sistémicos (entre ellos, interferones e IL-2) en las 4 semanas, o en el período equivalente a cinco semividas del fármaco, lo que suponga menos tiempo, previas al día 1 del ciclo 1.
- Tratamiento con corticosteroides u otros inmunodepresores sistémicos (entre ellos, prednisona, dexametasona, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, talidomida y antagonistas del factor de necrosis tumoral) en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1 o previsión de la necesidad de tratamiento con inmunodepresores sistémicos durante el estudio.

Los pacientes que hayan recibido inmunodepresores sistémicos en dosis bajas y durante períodos breves (por ejemplo, una única dosis de dexametasona por náuseas o varias dosis por alergia a un contraste) podrán participar en el estudio.

Se permite el uso de corticosteroides inhalados o en dosis bajas (por ejemplo, #10 mg/día de prednisona) por enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, de mineralocorticoides (por ejemplo, fludrocortisona por insuficiencia suprarrenal) y de corticosteroides en dosis bajas en pacientes con hipotensión ortostática o insuficiencia corticosuprarrenal.

- Embarazo o lactancia, o intención de quedarse embarazada durante el tratamiento del estudio o en los 5 meses siguientes a la última dosis del tratamiento del estudio.

# ForPatients

*by Roche*

Las mujeres en edad fértil deberán dar negativo en una prueba de embarazo en suero realizada en los 14 días previos al comienzo del tratamiento del estudio.