ForPatients
by Roche

Cáncer de pulmón de célula no pequeñaNon Small Cell Lung Carcinoma

Ensayo clínico para observar cómo actúan alectinib y entrectinib, respectivamente, para reducir determinados signos de cáncer, en comparación con durvalumab, en participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, con genes anormales específicos, y evaluar la seguridad de alectinib y entrectinib

Estudio Multicéntrico de fase I#III para evaluar la eficacia y seguridad de múltiples terapias en cohortes de pacientes seleccionados según el estado de biomarcadores, con cáncer de pulmón de células no#pequeñas, no extirpable, localmente avanzado, en estadio III

Trial Status	Trial Runs In	Trial Identifier
Activo, no admitiendo	19 Countries	NCT05170204 2023-503920-14-00 BO42777

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 multicéntrico en fase I–III que evalúa la eficacia y la seguridad de terapias múltiples en cohortes de pacientes seleccionados, según el estado de sus biomarcadores, con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado e irresecable en estadio III

Trial Summary:

Este estudio evaluará la eficacia y seguridad de múltiples terapias en participantes con NSCLC en estadio III localmente avanzado, irresecable, con estado de biomarcador elegible según lo determinado por la Versión 8 del sistema de estadificación del NSCLC del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer/Unión para el Control Internacional del Cáncer.

Hoffmann-La Roche Sponsor	**Fase III** Phase

NCT05170204 2023-503920-14-00 BO42777
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

ForPatients
by Roche

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	**#18 Years**	**No**

El objetivo de este documento es proporcionar a las personas interesadas en este estudio los antecedentes, el plan de tratamiento, el alcance de las personas que pueden participar, los beneficios y los riesgos del estudio. Recomendamos que los potenciales participantes lean cuidadosamente y compartan este documento con los miembros cercanos de su familia y cuidadores.

¿Por qué se necesita el estudio clínico?

En este estudio clínico, se está reclutando a personas con CPNM localmente avanzado e irresecable que presentan mutaciones en los genes ALK o ROS1.Las personas pueden participar si, en las 6 semanas previas al inicio del estudio, han recibido al menos dos ciclos de quimiorradioterapia, y su cáncer no ha empeorado durante la quimiorradioterapia o después de esta.

Las personas que participen en este estudio clínico (participantes) recibirán el tratamiento del estudio clínico alectinib o entrectinib durante un máximo de 3 años O durvalumab durante un máximo de 1 año. El médico investigador del estudio clínico verá a estas personas cada 2 semanas durante los 3 primeros meses y, luego, una vez al mes mientras reciben el tratamiento. Estas visitas al hospital incluirán evaluaciones para comprobar la respuesta del participante al tratamiento y detectar los posibles efectos secundarios que pueda presentar. Algunas visitas pueden realizarse en el domicilio del participante o en una clínica local (dependiendo de las instrucciones del médico del estudio clínico y de los requisitos de cada país). Después de la última dosis del tratamiento, los participantes tendrán un seguimiento cada 1 o 3 meses en visitas a la clínica, por teléfono o a través de sus historias clínicas, durante el tiempo que estén de acuerdo con ello. El tiempo total de participación en el estudio clínico dependerá de cómo se controle el cáncer mediante el tratamiento del estudio y podría ser superior a 8 años.
Los participantes pueden interrumpir el tratamiento del estudio y abandonar el estudio clínico en cualquier momento.

¿Cómo funciona el estudio clínico?

En este estudio clínico, se está reclutando a personas con CPNM localmente avanzado e irresecable que presentan mutaciones en los genes ALK o ROS1.Las personas pueden participar si, en las 6 semanas previas al inicio del estudio, han recibido al menos dos ciclos de quimiorradioterapia, y su cáncer no ha empeorado durante la quimiorradioterapia o después de esta.

Las personas que participen en este estudio clínico (participantes) recibirán el tratamiento del estudio clínico alectinib o entrectinib durante un máximo de 3 años O durvalumab durante un máximo de 1 año. El médico investigador del estudio clínico verá a estas

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

personas cada 2 semanas durante los 3 primeros meses y, luego, una vez al mes mientras reciben el tratamiento. Estas visitas al hospital incluirán evaluaciones para comprobar la respuesta del participante al tratamiento y detectar los posibles efectos secundarios que pueda presentar. Algunas visitas pueden realizarse en el domicilio del participante o en una clínica local (dependiendo de las instrucciones del médico del estudio clínico y de los requisitos de cada país). Después de la última dosis del tratamiento, los participantes tendrán un seguimiento cada 1 o 3 meses en visitas a la clínica, por teléfono o a través de sus historias clínicas, durante el tiempo que estén de acuerdo con ello. El tiempo total de participación en el estudio clínico dependerá de cómo se controle el cáncer mediante el tratamiento del estudio y podría ser superior a 8 años.
Los participantes pueden interrumpir el tratamiento del estudio y abandonar el estudio clínico en cualquier momento.

¿Cuáles son los principales criterios de valoración del estudio clínico?

El criterio de valoración principal del estudio clínico (el resultado principal medido en el estudio para comprobar si el fármaco ha funcionado) es el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y el empeoramiento del cáncer en los participantes.

Otros criterios de valoración del estudio clínico son:

- El tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la diseminación del cáncer en el cerebro o en el resto del cuerpo.
- La cantidad de participantes cuyos tumores se han reducido de tamaño y la cantidad de tiempo que esto dura si la enfermedad progresa
- Cuánto tiempo viven los participantes.
- El tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y el empeoramiento de la calidad de vida de los participantes o de los síntomas del cáncer (tos, dolor torácico o falta de aire).
- La cantidad de participantes sin empeoramiento o mejora de la calidad de vida y los síntomas de cáncer
- La cantidad y gravedad de los efectos secundarios.

¿Quién puede participar en este estudio clínico?

Las personas pueden participar en este estudio si tienen al menos 18 años de edad y están dispuestas a utilizar el dispositivo o las aplicaciones proporcionadas para los cuestionarios y son capaces de hacerlo.

Las personas no pueden participar en este estudio si tienen CPNM que se ha diseminado en el cuerpo o que tiene determinadas mutaciones genéticas.Es posible que las personas tampoco puedan participar en este estudio si tienen otras afecciones médicas determinadas, como cardiopatías, enfermedades hepáticas o determinadas infecciones, han recibido o están recibiendo determinados tratamientos, presentan efectos secundarios en curso de tratamientos previos contra el cáncer, participan en otro

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

estudio clínico o no puedan tragar comprimidos.Tampoco pueden participar las personas que estén embarazadas, en periodo de lactancia o que tengan intención de quedar embarazadas durante el estudio clínico o poco después de este.

¿Qué tratamiento se dará a los participantes en este estudio clínico?

Todas las personas que ingresen a este estudio clínico serán incluidas en un grupo de tratamiento en función de la mutación presente en su cáncer de pulmón (ALK o ROS1), y se les administrará:

Grupo A1 (Participantes con CPCNP positivo para ALK)

- Alectinib administrado en tabletas orales dos veces al día durante un máximo de tres años.
- O durvalumab administrado como infusiones intravenosas cada cuatro semanas durante un año, como máximo.

Grupo A2 (participantes con CPCNP positivo para ROS1)

Nota: El grupo A2 está cerrado en este momento: no ingresarán nuevos participantes a este grupo.

- Entrectinib administrado en forma de pastillas orales una vez al día con o sin alimentos durante un máximo de 3 años
- O durvalumab administrado en forma de infusiones en vena cada 4 semanas durante un máximo de 1 año

Los participantes de cada grupo (A1 o A2) tendrán las mismas posibilidades de recibir uno de los tratamientos dirigidos o durvalumab. Es posible que las personas de determinados países no puedan ingresar a un grupo de tratamiento específico debido a las restricciones del país en el que viven.

Este estudio es abierto, lo que significa que todas las personas intervinientes, incluidos el participante y el médico del estudio clínico, sabrán qué tratamiento se administra al participante.

¿Existe algún riesgo o beneficio al participar en este estudio clínico?

Es posible que la seguridad o la efectividad del tratamiento o el uso experimental no se conozcan por completo en el momento del estudio. La mayoría de los estudios implican ciertos riesgos para el participante. Sin embargo, no serán mayores que los riesgos relacionados con la atención médica habitual o la evolución natural de la enfermedad.
A las personas que deseen participar se les informará de los riesgos y beneficios de participar en el estudio clínico, así como de los procedimientos, las pruebas o las evaluaciones adicionales a las que se les pedirá que se sometan. Todo esto se describirá

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

en un documento de consentimiento informado (un documento en el que se proporciona la información que las personas necesitan para decidir participar voluntariamente en el estudio clínico).

Riesgos asociados con los fármacos del estudio clínico

Los participantes pueden tener efectos secundarios (un efecto no deseado de un medicamento o tratamiento médico) de los medicamentos utilizados en este estudio clínico. Los efectos secundarios pueden ser leves a graves e incluso pueden poner en riesgo la vida y estos pueden variar de una persona a otra. Los participantes estarán sujetos a un estrecho seguimiento durante el estudio clínico, y se realizarán evaluaciones periódicas de seguridad.

Alectinib, entrectinib y durvalumab

Se les informará a los posibles participantes acerca de los efectos secundarios conocidos de alectinib, entrectinib o durvalumab, y cuando sea pertinente, también de los posibles efectos secundarios basados en estudios de laboratorio y en humanos o en el conocimiento de medicamentos similares. Se administra alectinib o entrectinib en forma de tabletas orales (administradas por vía oral) y el durvalumab se administrará en forma de infusión en una vena (infusión intravenosa). Se informará a los participantes acerca de cualquier efecto secundario conocido sobre la administración oral o las infusiones intravenosas.

Posibles beneficios asociados con el estudio clínico

La salud de los participantes puede o no mejorar debido a su participación en el estudio clínico, pero la información que se recopila puede ayudar a otras personas que tengan una afección médica similar en el futuro.

Para obtener más información acerca de este estudio clínico, consulte la pestaña Para expertos en la página específica para pacientes o siga el enlace a ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204

Inclusion Criteria:

Inclusion Criteria (All Cohorts):

- Body weight >/= 30 kg at screening
- Willingness and ability to use the electronic device(s) or application(s) for the electronic patient-reported outcome (PRO)

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Whole-body positron emission tomography/computed tomography scan (PET/CT) (from the base of skull to mid-thighs) for the purposes of staging, performed prior and within 42 days of the first dose of cCRT or sCRT
- Histologically or cytologically documented locally advanced, unresectable Stage III NSCLC of either squamous or non-squamous histology
- Prior receipt of at least two prior cycles of platinum-based chemotherapy given concurrently with radiotherapy (cCRT); or at least two prior cycles of platinum-based chemotherapy given prior to radiotherapy (sCRT)
- The RT component in the cCRT or sCRT must have been at a total dose of radiation of 60 (+/-10%) Gy (54 Gy to 66 Gy) administered by intensity-modulated radiotherapy (preferred) or three dimension (3D)-conforming technique
- No disease progression during or following platinum-based cCRT or sCRT
- Life expectancy >/= 12 weeks
- Confirmed availability of a representative formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor specimen
- Documented tumor PD-L1 status (TC score < 1% vs. >/= 1% vs. unknown) as determined: centrally with the SP263 IHC assay on the confirmed available FFPE tumor specimen; locally, with the SP263 (preferred) or 22C3 IHC assays
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0, 1, or 2
- Adequate hematologic and end-organ function
- For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraception, and agreement to refrain from donating eggs, as defined by the protocol
- For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive methods, and agreement to refrain from donating sperm, as defined by the protocol

Inclusion criteria specific to Cohort A1:

- Documented ALK fusion positivity by an eligible result from: centralized multiplex molecular testing of tumor tissue at the Sponsor's designated central laboratory under Study BX43361 or available results from a Sponsor pre-approved local, appropriately validated ALK fusion test on tumor tissue performed in a Clinical Laboratory Improvement Amendments certified or equivalent laboratory

Inclusion criteria specific to Cohort A2:

- Documented ROS1 fusion positivity by an eligible result from: centralized multiplex molecular testing of tumor tissue at the Sponsor's designated central laboratory under Study BX43361 or available results from a Sponsor pre-approved local, appropriately validated ROS1 fusion test on tumor tissue performed in a Clinical Laboratory Improvement Amendments certified or equivalent laboratory
- Ability to swallow entrectinib intact, without chewing, crushing, or opening the capsules

Inclusion criteria specific to Cohort A3:

- Documented RET fusion positivity by an eligible result from: centralized multiplex molecular testing of tumor tissue at the Sponsor's designated central laboratory under Study BX43361 or available results from a Sponsor pre-approved local, appropriately validated RET fusion test on tumor tissue performed in a Clinical Laboratory Improvement Amendments certified or equivalent laboratory

Exclusion Criteria:

Exclusion Criteria (All Cohorts):

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Any history of previous NSCLC and/or any history of prior treatment for NSCLC (patients must be newly diagnosed with unresectable Stage III disease)
- Any evidence of Stage IV disease, including, but not limited to, the following: pleural effusion, pericardial effusion, brain metastases, history of intracranial hemorrhage or spinal cord hemorrhage, bone metastases, distant metastases
- If a pleural effusion is present, the following criteria must be met to exclude malignant involvement (T4 disease): when pleural fluid is visible on both the CT scan and chest X-ray, a pleuracentesis is required to confirm that the pleural fluid is cytologically negative; participants with exudative pleural effusions are excluded regardless of cytology; participants with effusions that are minimal (i.e., not visible on chest X-ray) that are too small to safely tap are eligible
- NSCLC known to have a known or likely oncogenic-driver mutation in the EGFR gene, as identified by site local testing or Sponsor central testing
- Liver disease, characterized by any of the following: impaired excretory function (e.g., hyperbilirubinemia), synthetic function, or other conditions of decompensated liver disease, such as coagulopathy, hepatic encephalopathy, hypoalbuminemia, ascites, and bleeding from esophageal varices or active viral or active autoimmune, alcoholic, or other types of acute hepatitis
- Positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) test at screening
- Participants known to be positive for hepatitis C virus (HCV) antibody (Ab) are excluded with the following exception: participants who are HCV Ab positive but HCV RNA negative due to prior treatment or natural resolution are eligible
- HIV infection: participants are excluded if not well-controlled as defined by the protocol
- Known active tuberculosis
- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on the screening chest CT scan
- Grade >/= 2 pneumonitis from prior cCRT or sCRT
- Any Grade > 2 unresolved toxicity from prior cCRT or sCRT
- Any gastrointestinal (GI) disorder that may affect absorption of oral medications, such as malabsorption syndrome or status post-major bowel resection
- Any other disease, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding that contraindicates the use of an investigational drug, may affect the interpretation of the results, or may render the patient at high risk from treatment complications
- Active or history of autoimmune disease or immune deficiency, including, but not limited to, myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, antiphospholipid antibody syndrome, Wegener granulomatosis, Sjögren syndrome, Guillain-Barré syndrome, or multiple sclerosis, with the following exceptions: participants with a history of autoimmune-related hypothyroidism who are on thyroid-replacement hormone are eligible for the study; participants with controlled Type 1 diabetes mellitus who are on an insulin regimen are eligible for the study
- History of malignancy other than NSCLC within 5 years prior to screening, with the exception of malignancies with a negligible risk of metastasis or death (e.g., 5-year OS rate > 90%), such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, non-melanoma skin carcinoma, localized prostate cancer, ductal breast carcinoma in situ, or Stage I uterine cancer
- Any concurrent chemotherapy, immunotherapy, biologic, or hormonal therapy for cancer
- Major surgical procedure, within 4 weeks prior to initiation of study treatment, or anticipation of need for a major surgical procedure during the study
- Treatment with systemic immunostimulatory agents (including, but not limited to, interferon and interleukin-2) within 4 weeks or 5 drug-elimination half-lives (whichever is longer) prior to initiation of study treatment
- Treatment with a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to initiation of study treatment, or anticipation of need for such a vaccine during study treatment or within 5 months after the final dose of study treatment
- Treatment with investigational therapy within 28 days prior to initiation of study treatment

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Treatment with systemic immunosuppressive medication (including, but not limited to, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor-alpha agents) within 2 weeks prior to initiation of study treatment, or anticipation of need for systemic immunosuppressive medication during study treatment, with exceptions defined by the protocol
- Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, anti-TIGIT, anti-PD-1, and anti-PD-L1 therapeutic antibodies
- Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation
- Concurrent enrollment in another clinical study, unless it is an observational (non-interventional) clinical study or the follow-up period of an interventional study
- Any condition that, in the opinion of the investigator, would interfere with the evaluation of the study drug or interpretation of patient safety or study results
- Any prior Grade >/= 3 immune-mediated adverse event or any unresolved Grade > 1 immune-mediated adverse event while receiving any previous immunotherapy agent other than immune checkpoint blockade agents

Exclusion criteria specific to Cohort A1:

- Presence of clinically symptomatic interstitial lung disease or interstitial pneumonitis, including radiation pneumonitis (i.e., affecting activities of daily living or requiring therapeutic intervention)
- NSCLC known to have one or more of the following ALK point mutations, as identified by site local testing or Sponsor central testing: I1171X (where X is any other amino acid), V1180L, G1202R
- Symptomatic bradycardia
- Significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class II or greater cardiac disease, myocardial infarction, or cerebrovascular accident) within 3 months prior to initiation of study treatment, unstable arrhythmia, or unstable angina; participants with known coronary artery disease, congestive heart failure not meeting the above criteria, or left ventricular ejection fraction < 50% must be on a stable medical regimen that is optimized in the opinion of the treating physician, in consultation with a cardiologist if appropriate
- Severe infection within 4 weeks prior to initiation of study treatment, including, but not limited to, hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia
- Treatment with therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to initiation of study treatment
- Prior treatment with ALK inhibitors
- History of hypersensitivity to alectinib, durvalumab, or any of their excipients
- Inability to swallow oral study drug
- Known hereditary problems of galactose intolerance, a congenital lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption
- Pregnancy or breastfeeding, or intending to become pregnant during the study treatment or within 90 days after the final dose of alectinib or durvalumab

Exclusion criteria specific to Cohort A2:

- Symptomatic bradycardia
- Significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class II or greater cardiac disease, myocardial infarction, or cerebrovascular accident) within 3 months prior to initiation of study treatment, unstable arrhythmia, or unstable angina; participants with known coronary artery disease, congestive heart failure not meeting the above criteria, or left ventricular ejection fraction < 50% must be on a stable medical regimen that is optimized in the opinion of the treating physician, in consultation with a cardiologist if appropriate
- Left ventricular ejection fraction less than or equal to 50% observed during the screening for the study
- History of prolonged QTc interval (e.g., repeated demonstration of a QTc interval > 450 ms from ECGs performed at least 24 hours apart)
- History of additional risk factors for torsade de pointes (e.g., family history of long QT syndrome)
- Familial or personal history of congenital bone disorders or bone metabolism alterations

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Incomplete recovery from any surgery prior to the start of study treatment that would interfere with the determination of safety or efficacy of the treatment
- Severe infection within 4 weeks prior to initiation of study treatment, including, but not limited to, hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia
- Treatment with therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to initiation of study treatment
- Prior treatment with ROS1 inhibitors
- History of hypersensitivity to entrectinib, durvalumab, and their excipients
- Grade >/= 3 toxicities due to any prior therapy (e.g., RT) (excluding alopecia) that have not shown improvement or are not stable and are considered to interfere with current study drug
- Known hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption
- Grade >/= 2 peripheral neuropathy
- Pregnancy or intention of becoming pregnant during study treatment, within 35 days after the final dose of entrectinib, or within 90 days after the final dose of durvalumab

Exclusion criteria specific to Cohort A3:

- Participant has significant cardiovascular disease, as evidenced by any of the following conditions: QT interval corrected through the use of Fridericia's formula (QTcF) > 480 ms; history of prolonged QT syndrome or torsades de pointes; familial history of prolonged QT syndrome
- Total serum phosphorous > 5.5 mg/dL
- Participant has clinically significant, uncontrolled, cardiovascular disease, including Grade III or IV congestive heart failure according to the New York Heart Association classification; myocardial infarction or unstable angina within the previous 6 months, uncontrolled hypertension, or clinically significant, uncontrolled arrhythmias, including bradyarrhythmias that may cause QT prolongation (e.g., Type II second-degree or third-degree heart block)
- Treatment with a prohibited medication (i.e., strong inhibitors of CYP3A4, strong inducers of CYP3A4, combined P-glycoprotein and strong CYP3A4 inhibitors) or herbal remedy, within 2 weeks prior to the start of study drug administration
- Participant with a serious infection requiring IV or systemic antibiotics within 7 days prior to initiation of study treatment, or any active infection that, in the opinion of the investigator, could impact patient's safety. In the setting of a pandemic or epidemic, screening for active infections should be considered according to local or institutional guidelines or applicable guidelines (e.g., NCCN, ESMO)
- Participant has an active, uncontrolled infection (viral, bacterial, or fungal)
- Prior treatment with RET inhibitors
- History of hypersensitivity to pralsetinib, durvalumab, or any of their excipients
- Inability to swallow oral study drug
- Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during study treatment or within 2 weeks after the final dose of pralsetinib or 3 months after the final dose of durvalumab

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd