

Carcinoma Pulmonar No MicrocíticoCáncer de pulmón de células no pequeñas

BO42777 Estudio clínico para evaluar cómo funcionan alectinib y entrectinib para reducir determinados síntomas de cáncer en comparación con durvalumab en personas con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con genes anormales específicos, y cómo de seguros son alectinib y entrectinib

Estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de múltiples tratamientos en cohortes de participantes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio III localmente avanzado, irresecable

Trial Status Aceptando Pacientes	Trial Runs In 30 Countries	Trial Identifier 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 de fase I-III, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad de múltiples tratamientos en cohortes de pacientes seleccionados según el estado de biomarcadores, con cáncer de pulmón no microcítico en estadio III localmente avanzado, irresecable

Trial Summary:

Este estudio evaluará la eficacia y la seguridad de múltiples tratamientos en participantes con CPNM localmente avanzado, irresecable, en estadio III y con una expresión idónea de biomarcadores según lo determinado por la versión 8 del sistema de estadificación del CPNM del American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control.

Hoffmann-La Roche Sponsor	Fase 3 Phase
-------------------------------------	------------------------

NCT05170204 2023-503920-14-00 BO42777
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

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

1. ¿Por qué es necesario el estudio clínico BO42777?

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que no se ha diseminado por el organismo y no puede extirparse mediante cirugía se conoce como «CPNM localmente avanzado irresecable». El tratamiento estándar actual es la quimiorradioterapia. Esto puede ir seguido de un tratamiento con un fármaco llamado durvalumab, según el país en el que viva. A veces, el CPNM sigue empeorando después del tratamiento estándar, por lo que se necesitan nuevos tratamientos.

Alectinib y entrectinib son tratamientos que pueden evitar que el cáncer crezca y se disemine a otras partes del cuerpo. Alectinib y entrectinib se dirigen a las células cancerosas que tienen ciertos cambios (llamados mutaciones) en los genes ALK o ROS1. Aún no se han aprobado para tratar el CPNM irresecable localmente avanzado.

Este estudio clínico tiene como objetivo comparar los efectos, buenos o malos, de alectinib y entrectinib frente a durvalumab en personas con CPNM irresecable localmente avanzado con mutaciones del gen ALK o ROS1.

2. ¿Cómo funciona el estudio clínico BO42777?

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

Las personas que participen en este estudio clínico (participantes) recibirán alectinib de tratamiento del ensayo clínico o entrectinib durante un máximo de 3 años O durvalumab durante un máximo de 1 año. El médico del estudio clínico lo verá cada 2 semanas durante los 3 primeros meses, y luego una vez al mes mientras recibe el tratamiento. Estas visitas al hospital incluirán revisiones para ver cómo responde el participante al tratamiento y cualquier efecto secundario que pueda tener. Algunas visitas pueden realizarse en el domicilio del participante o en la 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, se realizará un seguimiento de los participantes cada 1 a 3 meses en las visitas al centro, por teléfono o a través de sus historias clínicas, durante el tiempo que estén de acuerdo. 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 y abandonar el estudio clínico en cualquier momento.

3. ¿Cuáles son los criterios de valoración principales del estudio clínico BO42777?

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

Los otros criterios de valoración del estudio clínico incluyen:

- El tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la diseminación del cáncer en el cerebro o el organismo
- El número de participantes cuyos tumores se han reducido de tamaño y el 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 dificultad respiratoria)
- El número de participantes sin empeoramiento o mejora de la calidad de vida y los síntomas del cáncer
- El número y la gravedad de los efectos secundarios

4. ¿Quién puede participar en este estudio clínico?

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

Las personas no pueden participar en este estudio si tienen CPNM que se ha diseminado por el organismo o que tiene otras mutaciones genéticas determinadas. Es posible que las personas tampoco puedan participar si tienen otras afecciones médicas determinadas, como afecciones cardíacas, enfermedades hepáticas o ciertas infecciones, han recibido o están recibiendo determinados tratamientos, tienen efectos secundarios en curso de tratamientos antineoplásicos previos, participan en otro estudio clínico o no pueden tragar pastillas. Tampoco pueden participar personas embarazadas, en periodo de lactancia o que tengan previsto quedarse embarazadas durante el ensayo clínico o poco después.

5. ¿Qué tratamiento se administrará a los participantes en este estudio clínico?

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

- Grupo A1 (participantes con CPNM ALK+)
 - Alectinib administrado en comprimidos orales dos veces al día con alimentos durante un máximo de 3 años
 - O durvalumab administrado como infusiones en vena cada 4 semanas durante un máximo de 1 año

- Grupo A2 (participantes con CPNM ROS1+) **Nota: El grupo A2 ya está cerrado; no se incorporarán nuevos participantes a este grupo.**
- • Entrectinib administrado en comprimidos orales una vez al día con o sin alimentos durante un máximo de 3 años
- • O durvalumab administrado como 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 unirse a un grupo de tratamiento específico debido a las restricciones del país en el que viven.

Este es un ensayo abierto, lo que significa que todos los implicados, incluidos el participante y el médico del estudio clínico, sabrán el tratamiento del ensayo clínico que se ha administrado al participante.

6. ¿Existe algún riesgo o beneficio por participar en este estudio clínico?

Es posible que la seguridad o la eficacia del tratamiento o uso experimental no se conozcan por completo en el momento del estudio. La mayoría de los estudios implican algunos riesgos para el participante. Sin embargo, es posible que no sea mayor que los riesgos relacionados con la atención médica de rutina o la progresión natural de la afección de salud. Se informará a las personas que deseen participar sobre los riesgos y beneficios de participar en el estudio clínico, así como sobre cualquier procedimiento, prueba o evaluación adicional a la que se les pedirá que se sometan. Todos estos se describirán en un documento de consentimiento informado (un documento que proporciona a las personas la información que necesitan para decidir ofrecerse como voluntarios para el estudio clínico).

Riesgos asociados a los fármacos del ensayo clínico

Los participantes pueden tener efectos secundarios (un efecto no deseado de un fármaco o tratamiento médico) de los fármacos utilizados en este estudio clínico. Los efectos secundarios pueden ser de leves a graves, incluso potencialmente mortales, y varían de una persona a otra. Los participantes serán vigilados estrechamente durante el estudio clínico; se realizarán evaluaciones de seguridad con regularidad.

Alectinib, entrectinib y durvalumab

Se informará a los participantes sobre los efectos secundarios conocidos del alectinib, el entrectinib o durvalumab y los posibles efectos secundarios basados en estudios en seres humanos y analíticos o en el conocimiento de fármacos similares. Alectinib o entrectinib se administrarán en forma de pastilla para tragar, y durvalumab se administrará en forma de infusión intravenosa. Se informará a los participantes sobre cualquier efecto secundario conocido de la ingestión de pastillas o infusiones intravenosas.

Posibles beneficios asociados al ensayo clínico

La salud de los participantes puede mejorar o no con la participación en el estudio clínico. Aun así, la información recopilada puede ayudar a otras personas con afecciones médicas similares en el futuro.

Inclusion Criteria:

Criterios de inclusión (todas las cohortes):

- Peso corporal ≥ 30 kg en la selección
- Disposición y capacidad para usar los dispositivos electrónicos o las aplicaciones para el resultado informado por el paciente (PRO) electrónico
- Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) de cuerpo entero (desde la base del cráneo hasta la mitad de los muslos) con fines de estadificación, realizada antes y en los 42 días siguientes para la cohorte A2 (ROS1 positivo) y 50 días para la cohorte A1 (ALK positivo) de la primera dosis de QRTc o QRTs
- CPNM en estadio III localmente avanzado, irresecable, documentado histológica o citológicamente, de histología escamosa o no escamosa
- Recepción previa de al menos dos ciclos previos de quimioterapia basada en platino administrados simultáneamente con radioterapia (QRTc); o al menos dos ciclos previos de quimioterapia basada en platino administrados antes de la radioterapia (QRTs)
- El componente de RT en la cCRT o sCRT debe haber sido a una dosis total de radiación de 60 (+/-10 %) Gy (54 Gy a 66 Gy) administrada mediante radioterapia de intensidad modulada (preferida) o técnica de tres dimensiones (3D)
- Ausencia de progresión de la enfermedad durante o después de la QRTc o QRTs a base de platino
- Esperanza de vida ≥ 12 semanas
- Disponibilidad confirmada de una muestra tumoral representativa fijada en formol e incluida en parafina (FFPE)
- Estado de PD-L1 en el tumor (puntuación de CT <1 % frente a ≥ 1 % frente a desconocido) determinado mediante el ensayo VENTANA PD-L1 IHC SP263 (preferido) o el ensayo Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
- Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0, 1 o 2
- Función hematológica y de órganos diana adecuada
- Para mujeres con capacidad de concebir: acuerdo de permanecer abstinentes (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o usar anticonceptivos, y acuerdo de abstenerse de donar óvulos, según se define en el protocolo
- Para los hombres: acuerdo de abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o uso de métodos anticonceptivos, y acuerdo de abstenerse de donar espermatozoides, según lo definido por el protocolo

Criterios de inclusión específicos para la cohorte A1:

- Positividad documentada de la fusión de la ALK mediante un resultado elegible de: análisis molecular multiplex centralizado del tejido tumoral en el laboratorio central designado por el patrocinador en el estudio BX43361 o análisis tisulares previos realizados en un laboratorio acreditado o certificado

Criterios de inclusión específicos para la cohorte A2:

- Positividad de fusión de ROS1 documentada mediante un resultado elegible de: pruebas moleculares múltiples centralizadas de tejido tumoral en el laboratorio central designado por el patrocinador en

el estudio BX43361 o resultados disponibles de una prueba de fusión de ROS1 local preaprobada y debidamente validada por el patrocinador en tejido tumoral realizada en un laboratorio certificado por las Enmiendas para la mejora del laboratorio clínico o equivalente

- Capacidad para tragar el entrectinib intacto, sin masticar, triturar ni abrir las cápsulas

Exclusion Criteria:

Exclusion Criteria (All Cohorts):

- 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 $\geq$ 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

ForPatients

by Roche

- 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
- 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 $\geq$ 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

ForPatients

by Roche

- 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
- 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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