

Câncer Pulmonar de Células Não PequenasCarcinoma de pulmão de não pequenas células

Estudo clínico para comparar a eficácia e segurança de diferentes terapias alvo (alectinibe, entrectinibe ou pralsetinibe) versus durvalumabe em pessoas com um tipo de câncer de pulmão chamado câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) com certas mutações genéticas (ALK, ROS1 ou RET)

A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Trial Status
Recrutando

Trial Runs In
30 Countries

Trial Identifier
NCT05170204 2023-503920-14-00
BO42777

As informações abaixo foram obtidas diretamente de sites de registro público, como ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com etc., e não foram editadas.

Official Title:

A phase I–III, multicenter study evaluating the efficacy and safety of multiple therapies in cohorts of patients selected according to biomarker status, with locally advanced, unresectable, stage III non-small cell lung cancer

Trial Summary:

Este estudo avaliará a eficácia e segurança de terapias múltiplas em participantes com CPCNP localmente avançado, não ressecável, estágio III com status de biomarcador elegível, conforme determinado pela Versão 8 do sistema de estadiamento do CPCNP do American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control.

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Phase 3
Phase

NCT05170204 2023-503920-14-00 BO42777
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender
All

Age
#18 Years

Healthy Volunteers
No

1. Por que este estudo clínico é necessário?

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) é o tipo mais comum de câncer de pulmão. Este estudo clínico é para pessoas com um tipo específico de CPCNP chamado CPCNP localmente avançado, não ressecável, estágio III (localmente avançado significa que o câncer é encontrado nos pulmões e linfonodos no tórax e não ressecável significa que o câncer não pode ser removido por cirurgia). O padrão atual de tratamento para pessoas que vivem com CPCNP localmente avançado, não ressecável, estágio III é quimiorradioterapia e pode ser seguido por um tratamento com a medicação chamado durvalumabe (dependendo do país em que você mora). No entanto, em algumas pessoas com esse tipo de CPCNP, o câncer pode continuar a piorar e há necessidade de novas terapias. Alterações no material genético, conhecidas como mutações, podem desempenhar um papel importante para fazer com que esse tipo de câncer de pulmão cresça e se espalhe para outras partes do corpo. Saber que tipo de mutação está presente no CPCNP das pessoas pode ajudar os médicos a identificar tratamentos que podem atingir especificamente as células cancerígenas e impedi-las de crescer (esses tratamentos são conhecidos como terapias alvo). Alectinibe, entrectinibe e pralsetinibe são terapias alvo experimentais para o tratamento do estágio III do CPCNP que contém as mutações genéticas específicas chamadas ALK, ROS1 ou RET e já são tratamentos aprovados para CPCNP avançado que se espalhou para outras partes do corpo. Este estudo clínico tem como objetivo investigar se pessoas com essas mutações genéticas (ALK positivo, ROS1 positivo ou RET-positivo) podem ser mais propensas a responder a uma dessas terapias alvo versus durvalumabe.

2. Como é este estudo clínico?

Este estudo clínico está recrutando pessoas que têm um tipo de câncer de pulmão (chamado CPCNP) com mutação dos genes ALK, ROS1 ou RET (confirmada por teste laboratorial em uma amostra de tumor previamente coletada).

O objetivo deste estudo clínico é comparar os efeitos bons ou ruins de terapias alvo experimentais (alectinibe, entrectinibe ou pralsetinibe) versus durvalumabe em pessoas com CPCNP. Os participantes deste estudo clínico receberão uma das terapias alvo experimentais ou durvalumabe. Os participantes receberão o tratamento regularmente até que o câncer de pulmão piore, ou estejam recebendo uma terapia experimental há três anos, ou durvalumabe há um ano.

Os participantes terão seis visitas hospitalares nas primeiras 12 semanas, depois uma visita a cada 4 semanas enquanto recebem tratamento (a fase de tratamento). Essas visitas hospitalares realizarão várias avaliações que podem incluir exames; avaliações do funcionamento diário dos participantes; sinais cardíacos e vitais; amostras de sangue, urina e tumores; exame físico; efeitos colaterais; e questionários. Em vez de vir à clínica, para algumas das consultas um profissional de saúde móvel pode visitar os participantes em suas casas ou outro local adequado para facilitar a participação das

peçoas (dependendo das instruções do médico do estudo clínico e das exigências de diferentes países).

Após a dose final do tratamento, os participantes continuarão a ter visitas a cada dois a três meses, enquanto o câncer estiver sob controle (fase de acompanhamento). A partir daí, o médico do estudo fará o acompanhamento com os participantes a cada três meses, desde que eles concordem. O tempo total dos participantes no estudo clínico depende de como o câncer é controlado pelo tratamento do estudo e pode variar de um dia a mais de cinco anos. Os participantes são livres para interromper o tratamento e deixar o estudo clínico a qualquer momento.

3. Quais são os principais desfechos do estudo clínico?

O principal desfecho do estudo clínico (resultado principal medido no estudo para ver se o tratamento funcionou) é o tempo de vida sem piora do câncer (sobrevida livre de progressão).

Outros desfechos do estudo clínico: quanto tempo leva para começar a desenvolver tumores adicionais; quantos participantes têm redução no tamanho do tumor e quanto tempo isso dura; quanto tempo os participantes vivem no total; como as terapias alvo experimentais entram e se movem pelo corpo; a segurança do tratamento dos estudos; e o impacto do tratamento dos estudos na qualidade de vida dos participantes.

4. Quem pode participar deste estudo clínico?

As pessoas podem participar deste estudo se tiverem pelo menos 18 anos e tiverem sido diagnosticadas com CPCNP localmente avançado (é encontrado nos pulmões e linfonodos no tórax) e não for adequado para cirurgia (não ressecável) e tiver sido previamente tratado com pelo menos dois ciclos de quimiorradioterapia. O câncer de pulmão das pessoas será primeiro testado para mutações genéticas e deve ser positivo para mutações ALK, ROS1 ou RET.

As pessoas podem não ser capazes de participar deste estudo se tiverem outras condições médicas ou tiverem recebido anteriormente certos tratamentos. Pessoas com CPCNP que tenham certas mutações não podem participar deste estudo. As mulheres não podem participar deste estudo se estiverem grávidas ou amamentando ou se planejarem engravidar. As pessoas podem não ser capazes de participar se estiverem inscritas em outro estudo clínico.

5. Que tratamento os participantes deste estudo clínico receberão?

Todos os incluídos neste estudo clínico serão divididos em três grupos. Em qual grupo eles são incluídos depende de qual mutação está presente em seu câncer de pulmão (ALK, ROS1 ou RET) e que:

Grupo A1 (participantes com CPCNP positivo para ALK)

- Alectinibe administrados em comprimidos via oral duas vezes ao dia por até três anos
- OU durvalumabe administrado como infusões na veia a cada quatro semanas por até um ano

Grupo A2 (participantes com CPCNP positivo para ROS1)

- Entrectinibe administrados em comprimidos via oral uma vez ao dia por até três anos
- OU durvalumabe administrado como infusões na veia a cada quatro semanas por até um ano

Grupo A3 (participantes com CPCNP positivo para RET)

- Pralsetinibe administrados em comprimidos via oral uma vez ao dia por até três anos
- OU durvalumabe administrado como infusões na veia a cada quatro semanas por até um ano

Os participantes de cada grupo (A1, A2 ou A3) terão a mesma chance de receber uma das terapias alvo ou durvalumabe.

Há riscos ou benefícios em participar deste estudo clínico?

A segurança ou eficácia do tratamento ou uso experimental pode não ser totalmente conhecida no momento do estudo. Na maioria dos estudos há alguns riscos para o participante, embora não possam ser maiores que os riscos relacionados ao tratamento médico de rotina nem da progressão natural da condição de saúde. Participantes em potencial serão informadas sobre eventuais riscos e benefícios de participar do estudo clínico, bem como sobre quaisquer outros procedimentos, exames ou avaliações que elas serão solicitadas a fazer. Tudo estará descrito no termo de consentimento livre e esclarecido (documento que fornece às pessoas as informações necessárias para decidir se voluntariar para o estudo clínico). Um participante em potencial também deve falar sobre isso com os membros da equipe de pesquisa e com seu profissional de saúde habitual. Qualquer pessoa interessada em participar de um estudo clínico deve saber o máximo possível sobre o estudo e sentir-se confortável em fazer perguntas à equipe de pesquisa sobre o estudo.

Riscos associados aos medicamentos do estudo clínico

Os participantes podem ter efeitos colaterais (efeito indesejado de um medicamento ou tratamento médico) dos medicamentos usados neste estudo clínico. Os efeitos colaterais podem ser de leves a graves, podendo até por a vida em risco, e isso pode variar de pessoa para pessoa.

Alectinibe, entrectinibe e pralsetinibe

Os potenciais participantes serão informados sobre os efeitos colaterais conhecidos de alectinibe, entrectinibe ou pralsetinibe e, quando relevante, também potenciais efeitos colaterais com base em estudos humanos e laboratoriais ou conhecimento de medicamentos parecidos. Alectinibe, entrectinibe ou pralsetinibe serão administrados em comprimidos via oral (tomados pela boca) e os participantes serão informados sobre quaisquer efeitos colaterais conhecidos da administração oral.

Durvalumabe

Os potenciais participantes serão informados sobre os efeitos colaterais do durvalumabe e, quando relevante, também potenciais efeitos colaterais com base em estudos humanos e laboratoriais ou conhecimento de medicamentos parecidos. Durvalumabe será administrado por injeção intravenosa no hospital (envolve a inserção de uma agulha na veia para permitir que o medicamento entre na corrente sanguínea imediatamente). Os participantes serão informados sobre quaisquer efeitos conhecidos de administração intravenosa.

Benefícios potenciais associados ao estudo clínico

A saúde do participante pode ou não melhorar no estudo clínico, mas as informações que forem obtidas podem ajudar outras pessoas com um quadro clínico parecido no futuro.

Para mais informações sobre este estudo clínico consulte a aba ForExpert [Para Especialistas] na página específica do ForPatients ou siga este link para [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Inclusion Criteria:

Inclusion Criteria (All Cohorts):

- Body weight $\geq$ 30 kg at screening
- Willingness and ability to use the electronic device(s) or application(s) for the electronic patient-reported outcome (PRO)
- 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 ($\pm$ 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 $\geq$ 12 weeks
- Confirmed availability of a representative formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor specimen

ForPatients

by Roche

- 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

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

ForPatients

by Roche

- 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
- 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

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
- 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
- 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