

Cáncer de pulmón de células no pequeñasCarcinoma de pulmón de células no pequeñas

Estudio clínico que compara la eficacia y seguridad de las diferentes terapias dirigidas (alectinib, entrectinib o pralsetinib) en comparación con el durvalumab en personas con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que tiene ciertas mutaciones genéticas (ALK, ROS1 o 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 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 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 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 se necesita el estudio clínico?

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo de cáncer de pulmón más común. Este estudio clínico es para personas con un tipo específico de CPCNP llamado CPCNP localmente avanzado e irresecable en estadio III (localmente avanzado significa que el cáncer se encuentra en los pulmones y los ganglios linfáticos en el pecho, e irresecable significa que el cáncer no se puede extirpar mediante cirugía). El estándar actual de atención para las personas que viven con CPCNP localmente avanzado e irresecable en estadio III es la quimiorradioterapia, la cual puede ser seguida por tratamiento con un medicamento llamado durvalumab (dependiendo del país de residencia). Sin embargo, en algunas personas con este tipo de CPCNP, el cáncer puede seguir empeorando y se necesita de nuevas terapias. Los cambios en el material genético, conocidos como mutaciones, juegan un papel importante en que este tipo de cáncer de pulmón crezca y se disemine a otras partes del cuerpo. Saber qué tipo de mutación está presente en el CPCNP de las personas puede ayudar a los médicos a identificar tratamientos que se dirijan específicamente a las células cancerosas e impidan el crecimiento (estos tratamientos se conocen como terapias dirigidas). Alectinib, entrectinib y pralsetinib son terapias experimentales dirigidas para el tratamiento del CPCNP en estadio III que contienen mutaciones genéticas específicas llamadas ALK, ROS1 o RET, y son tratamientos aprobados para el CPCNP avanzado que se ha diseminado a otras partes del cuerpo. El objetivo de este estudio clínico es investigar si las personas con estas mutaciones genéticas (ALK positivo, ROS1 positivo o RET positivo) son más propensas a responder a una de estas terapias dirigidas en comparación con el durvalumab.

2. Cómo funciona el estudio clínico?

Este estudio clínico se encuentra reclutando a personas que tienen este tipo de cáncer de pulmón (llamado CPCNP) y cuyo cáncer contenga la mutación del gen ALK, ROS1 o RET (confirmado por una prueba de laboratorio utilizando una muestra tumoral que se ha recogido previamente).

El propósito de este estudio clínico es comparar los efectos, buenos o malos, de las terapias experimentales dirigidas (alectinib, entrectinib o pralsetinib) frente al durvalumab en personas con CPCNP. Los participantes que participen en este estudio clínico recibirán una de las terapias experimentales dirigidas o durvalumab. Los participantes recibirán el tratamiento de forma regular hasta que el cáncer de pulmón empeore o hayan recibido una terapia experimental dirigida durante tres años o durvalumab durante un año.

Los participantes deberán realizar seis visitas al hospital en las primeras 12 semanas y luego una cada cuatro semanas mientras reciben tratamiento (fase de tratamiento). Estas visitas al hospital llevarán a cabo varias evaluaciones que pueden incluir exploraciones; evaluaciones del funcionamiento diario de los participantes; toma de signos vitales y cardíacos; toma de muestras de sangre, orina y tejido tumoral; exámenes físicos; efectos

secundarios; y cuestionarios. En lugar de venir a la clínica, para algunas de las visitas, un profesional sanitario se movilizará y visitará a los participantes en sus hogares u otro lugar adecuado para facilitar la participación de las personas (según las instrucciones del médico del estudio clínico y los requisitos de los distintos países).

Después de la dosis final del tratamiento, los participantes realizarán visitas adicionales cada dos o tres meses mientras su cáncer esté bajo control (fase de seguimiento). A partir de ese momento, el médico del estudio hará un seguimiento con los participantes aproximadamente cada tres meses mientras estén de acuerdo. El tiempo total de los participantes en el estudio clínico dependerá del control del cáncer mediante el tratamiento en estudio y este podría variar de un día a más de cinco años. Los participantes pueden suspender el tratamiento en estudio y abandonar el estudio clínico en cualquier momento.

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

El criterio principal de valoración del estudio clínico (el resultado principal que se mide en el estudio para ver si el tratamiento ha funcionado) es el tiempo que los participantes viven sin que su cáncer empeore (supervivencia sin progresión).

Los otros criterios de valoración de los estudios clínicos incluyen: tiempo en el que los participantes tardan en desarrollar tumores adicionales; cuántos participantes tienen una reducción en el tamaño de su tumor y cuánto tiempo tarda en suceder; cuánto tiempo en total viven los participantes; cómo entran y se mueven por el cuerpo las terapias experimentales dirigidas; la seguridad de los tratamientos del estudio; y el impacto de los tratamientos del estudio en la calidad de vida del participante.

4. Quién puede participar en este estudio clínico?

Las personas pueden participar en este estudio si tienen al menos 18 años y han sido diagnosticadas con CPCNP localmente avanzado (se encuentra en el pulmón y los ganglios linfáticos del pecho), no es adecuado para cirugía (irresecable) y ha sido previamente tratado con al menos dos ciclos de quimiorradioterapia. Primero se analizará el cáncer de pulmón en las personas para detectar mutaciones genéticas y debe ser positivo para mutaciones ALK, ROS1 o RET.

Es posible que las personas no puedan participar en este estudio si tienen otras afecciones médicas o han recibido ciertos tratamientos previamente. Las personas con CPCNP que tiene ciertas mutaciones no pueden participar en este estudio. Las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que planean quedar embarazadas no pueden participar en este estudio. Es posible que las personas no puedan participar si están inscritas en otro estudio clínico.

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

Se dividirá en tres grupos a todas las personas que se unan a este estudio clínico. El grupo al que se unen dependerá de la mutación presente en su cáncer de pulmón (ALK, ROS1 o RET) y se le dará:

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 en la vena cada cuatro semanas durante un año, como máximo

Grupo A2 (participantes con CPCNP positivo para ROS1)

- Entrectinib administrado en forma de tabletas orales una vez al día durante un máximo de tres años
- O durvalumab administrado como infusiones en la vena cada cuatro semanas durante un año, como máximo

Grupo A3 (Participantes con CPCNP positivo para RET)

- Pralsetinib administrado en forma de tabletas orales una vez al día durante un máximo de tres años
- O durvalumab administrado como infusiones en la vena cada cuatro semanas durante un año, como máximo

Los participantes de cada grupo (A1, A2 o A3) tendrán la misma posibilidad de recibir una de las terapias dirigidas o durvalumab.

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

Se desconoce la seguridad o eficacia del tratamiento o uso experimental al momento del estudio. La mayoría de los estudios implican algunos riesgos para el participante, aunque puede que no sean mayores a los riesgos relacionados con la atención médica de rutina o la progresión natural de la afección. Se informará a los posibles participantes acerca de los riesgos y beneficios de participar en el estudio clínico, así como de cualquier procedimiento, prueba o evaluación adicional que se les solicite. Todo esto se describirá en un documento de consentimiento informado (un documento que proporciona a las personas la información que necesitan para tomar la decisión de participar voluntariamente en un estudio clínico). Un posible participante también debe discutir estos temas con los miembros del equipo de investigación y con su proveedor de atención médica de rutina. Cualquier persona interesada en participar en un estudio clínico debe saber lo más posible sobre el estudio y sentirse cómoda haciendo cualquier consulta sobre el estudio al equipo de investigación.

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.

Alectinib, entrectinib y pralsetinib

Se les informará a los posibles participantes acerca de los efectos secundarios conocidos de alectinib, entrectinib o pralsetinib, 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, entrectinib o pralsetinib en forma de tabletas orales (administradas por vía oral) y se informará a los participantes acerca de cualquier efecto secundario conocido sobre la administración oral.

Durvalumab

Se les informará a los posibles participantes sobre los efectos secundarios conocidos del durvalumab y, cuando sea pertinente, también sobre los posibles efectos secundarios basados en estudios de laboratorio y en humanos o en el conocimiento de medicamentos similares.

Durvalumab se administra por inyección intravenosa en el hospital (implica insertar una aguja en una vena para permitir que el medicamento entre directamente en el torrente sanguíneo). Se les informará a los participantes acerca de cualquier efecto secundario conocido sobre la administración intravenosa.

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)

Inclusion Criteria:

Criterios de inclusión (todas las cohortes):

- Peso corporal ≥ 30 kg en la selección.
- Disposición y capacidad para usar los dispositivos o las aplicaciones electrónicos para el resultado percibido por el paciente (RPP) electrónico.
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (TEP-TC) de cuerpo completo (desde la base del cráneo hasta la mitad de los muslos) con fines de estadificación, realizada antes de la primera dosis de QRTc o QRTs y durante los 42 días posteriores a esta.

- CPNM documentado mediante histología o citología en estadio III, localmente avanzado, no extirpable, de histología epidermoide o no epidermoide.
- Deben haber recibido al menos dos ciclos previos de quimioterapia a base de platino administrados concomitantemente con radioterapia (QRTc); o al menos dos ciclos previos de quimioterapia a base de platino administrados antes de la radioterapia (QRTs).
- El componente de radioterapia de la QRTc o QRTs debe haber sido una dosis de radiación total de 60 Gy (+/-10 %, es decir, de 54 a 66 Gy), administrada como radioterapia de intensidad modulada (preferida) o mediante la técnica de conformación tridimensional (3D).
- Sin 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 (FFIP).
- Grado documentado de expresión del PD-L1 en el tumor (puntuación de CT < 1 % frente a ≥ 1 % frente a desconocida) determinado: de forma centralizada con el ensayo de IHQ SP263 en la muestra FFIP disponible de tumor confirmado; a nivel local con los ensayos de IHQ SP263 (preferible) o 22C3.
- Estado Funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1, o 2.
- Función hematológica y de los órganos afectados adecuada.
- En las mujeres con capacidad de concebir: acuerdo de abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o uso de anticonceptivos, y acuerdo de abstenerse de donar óvulos, según lo definido por el protocolo.
- En los hombres: acuerdo de abstinencia (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o uso de métodos anticonceptivos, y acuerdo de abstenerse de donar esperma, según lo definido por el protocolo.

Criterios de inclusión específicos de la cohorte A1:

- Positividad de fusión de ALK documentada mediante un resultado idóneo de: análisis molecular multiplex centralizado del tejido tumoral, realizado en el laboratorio central designado por el promotor en el estudio BX43361, o resultados disponibles de un ensayo local de fusión de ALK previamente aprobado por el promotor y debidamente validado en tejido tumoral, realizado en un laboratorio clínico conforme a las Enmiendas para la mejora de los laboratorios clínicos o en un laboratorio equivalente.

Criterios de inclusión específicos de la cohorte A2:

- Positividad de fusión de ROS1 documentada mediante un resultado idóneo de: análisis molecular multiplex centralizado del tejido tumoral, realizado en el laboratorio central designado por el promotor en el estudio BX43361, o resultados disponibles de un ensayo local de fusión de ROS1 previamente aprobado por el promotor y debidamente validado en tejido tumoral, realizado en un laboratorio clínico conforme a las Enmiendas para la mejora de los laboratorios clínicos o en un laboratorio equivalente.
- Capacidad para tragar el entrectinib intacto, sin masticar, triturar ni abrir las cápsulas.

Criterios de inclusión específicos de la cohorte A3:

- Positividad de fusión de RET documentada mediante un resultado idóneo de: análisis molecular multiplex centralizado del tejido tumoral, realizado en el laboratorio central designado por el promotor en el estudio BX43361, o resultados disponibles de un ensayo local de fusión de RET previamente aprobado por el promotor y debidamente validado en tejido tumoral, realizado en un laboratorio clínico conforme a las Enmiendas para la mejora de los laboratorios clínicos o en un laboratorio equivalente.

Exclusion Criteria:

Criterios de exclusión (todas las cohortes):

- Cualquier antecedente de CPNM o de tratamiento previo para el CPNM (los pacientes deben tener diagnóstico reciente de cáncer irresecable en estadio III).
- Cualquier indicio de cáncer en estadio IV, incluidos, entre otros, los siguientes: derrame pleural, derrame pericárdico, metástasis encefálicas, antecedentes de hemorragia intracraneal o hemorragia medular, metástasis óseas, metástasis a distancia.
- Si hay un derrame pleural, deben cumplirse los siguientes criterios para excluir la afectación maligna (enfermedad T4): si hay líquido pleural visible tanto en la TC como en la radiografía de tórax, se requiere una toracocentesis para confirmar que la citología del líquido pleural es negativa; se excluye a los participantes con derrames pleurales exudativos con independencia de la citología; se consideran aptos los participantes con derrames mínimos (es decir, no visibles en la radiografía de tórax) que son demasiado pequeños para poder realizar una toracocentesis con seguridad.
- CPNM con mutación oncogénica conocida o probable en el gen EGFR, según lo identificado por los análisis en el laboratorio local del centro o los análisis en el laboratorio centralizado del promotor.
- Hepatopatía, caracterizada por cualquiera de los siguientes: deterioro de la función excretora (p. ej., hiperbilirrubinemia), de la función sintética u otras hepatopatías descompensadas, como coagulopatía, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia, ascitis y hemorragia por varices esofágicas o hepatitis vírica activa o autoinmunitaria activa, alcohólica u otros tipos de hepatitis aguda.
- Resultado positivo en la prueba del antígeno superficial de la hepatitis B (HbsAg) en la selección.
- Se excluye a los participantes con un resultado positivo conocido de anticuerpos (Ac) contra el virus de la hepatitis C (VHC), con la siguiente excepción: se consideran aptos los participantes con Ac contra el VHC, pero sin ARN del VHC debido al tratamiento previo o a la resolución natural.
- Infección por VIH: se excluye a los participantes que no estén bien controlados según lo definido por el protocolo.
- Tuberculosis activa conocida.
- Antecedentes de fibrosis pulmonar idiopática, neumonía organizada (p. ej., bronquiolitis obliterante), neumonitis farmacógena o neumonitis idiopática, o indicios de neumonitis activa en la TC de tórax de la selección.
- Neumonitis de grado ≥ 2 debida a QRTc o QRTs previa.
- Cualquier toxicidad de grado ≥ 2 no resuelta debida a la QRTc o QRTs previa.
- Cualquier trastorno gastrointestinal (GI) que pueda afectar la absorción de medicamentos orales, como síndrome de malabsorción o situación posterior a una resección intestinal importante.
- Cualquier otra enfermedad, disfunción metabólica, hallazgo del examen físico o resultado de los análisis de laboratorio clínico que contraindique el uso de un medicamento en investigación, pudiera afectar la interpretación de los resultados, o pudiera hacer que el paciente tenga alto riesgo de complicaciones del tratamiento.
- Antecedentes o presencia de enfermedad autoinmunitaria o inmunodeficiencia, como miastenia grave, miositis, hepatitis autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barré o esclerosis múltiple, con las siguientes excepciones: los participantes con antecedentes de hipotiroidismo autoinmunitario que reciben tratamiento de sustitución con hormona tiroidea son aptos para el estudio; los participantes con diabetes mellitus de tipo 1 controlada que reciben insulina son aptos para el estudio.
- Antecedentes de neoplasias malignas distintas del CPNM durante los 5 años previos a la selección, con excepción de las neoplasias malignas con riesgo insignificante de metástasis o muerte (p. ej., tasa de SVG a 5 años $>90\%$), como el carcinoma del cuello uterino in situ debidamente tratado, el carcinoma de piel no melanómico, el cáncer de próstata localizado, el carcinoma de mama ductal in situ, o el cáncer uterino en estadio I.
- Cualquier quimioterapia, inmunoterapia, o terapia biológica u hormonal concurrente para el cáncer.
- Procedimiento quirúrgico mayor durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, o necesidad prevista de un procedimiento quirúrgico mayor durante el estudio.
- Tratamiento con agentes inmunoestimulantes sistémicos (como interferón e interleucina-2, entre otros) durante las últimas 4 semanas o 5 semividas de eliminación del medicamento (lo que sea más prolongado) antes del inicio del tratamiento del estudio.

- Tratamiento con una vacuna de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas previas al comienzo del tratamiento del estudio o necesidad prevista de dicha vacuna durante el tratamiento del estudio o en los 5 meses siguientes a la última dosis del tratamiento del estudio.
- Tratamiento con alguna terapia en investigación durante los 28 días previos al inicio del tratamiento del estudio.
- Tratamiento con inmunodepresores sistémicos (como corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, talidomida y fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa, entre otros) en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, o necesidad prevista de tratamiento inmunodepresor sistémico durante el tratamiento del estudio, con las excepciones definidas por el protocolo.
- Tratamiento previo con agonistas de CD137 o con terapias de bloqueo de puntos de control inmunitario, como el uso de anticuerpos terapéuticos anti-CTLA-4 (proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos), anti-TIGIT, anti-PD-1 y anti-PD-L1.
- Alotrasplante previo de células madre o de órganos sólidos.
- Inscripción concurrente en otro estudio clínico, a menos que sea un estudio clínico de observación (no intervencionista) o el periodo de seguimiento de un estudio intervencionista.
- Cualquier afección que, en la opinión del investigador, pudiera interferir con la evaluación del fármaco del estudio o la interpretación de la seguridad del paciente o los resultados del estudio.
- Todo evento adverso previo inmunomediado de grado #3, o cualquier evento adverso inmunomediado de grado >1 sin resolver mientras se recibe cualquier agente inmunoterapéutico previo, salvo los agentes de bloqueo de puntos de control inmunitario.

Criterios de exclusión específicos de la cohorte A1:

- Presencia de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis intersticial clínicamente sintomáticas, incluida la neumonitis por radiación (es decir, que afecte las actividades de la vida diaria o que requiera intervención terapéutica).
- CPNM con una o más de las siguientes mutaciones puntuales de ALK, identificadas mediante análisis en el laboratorio local del centro o análisis en el laboratorio central del promotor: I1171X (donde X es cualquier otro aminoácido), V1180L, G1202R.
- Bradicardia sintomática.
- Enfermedad cardiovascular significativa (como cardiopatía de clase II o superior de la New York Heart Association, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) en los 3 meses previos al inicio del tratamiento del estudio, arritmia inestable o angina inestable; los participantes con coronariopatía conocida, insuficiencia cardíaca congestiva que no cumpla los criterios anteriores o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50 % deben estar recibiendo un tratamiento médico estable optimizado a criterio del médico responsable del tratamiento, en consulta con un cardiólogo si procede.
- Infección severa durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, lo que incluye, entre otras cosas, hospitalización por complicaciones de infección, bacteriemia o neumonía severa.
- Tratamiento con antibióticos terapéuticos orales o i.v. durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio.
- Tratamiento previo con inhibidores de la ALK.
- Antecedentes de hipersensibilidad a alectinib, durvalumab o a cualquiera de sus excipientes.
- Incapacidad para tragar el medicamento del estudio por vía oral.
- Problemas hereditarios conocidos de intolerancia a la galactosa, deficiencia congénita de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.
- Embarazo o lactancia, o intención de quedar embarazada durante el tratamiento del estudio o dentro de los 90 días posteriores a la última dosis de alectinib o durvalumab.

Criterios de exclusión específicos de la cohorte A2:

- Bradicardia sintomática.
- Enfermedad cardiovascular significativa (como cardiopatía de clase II o superior de la New York Heart Association, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) en los 3 meses previos al inicio del

tratamiento del estudio, arritmia inestable o angina inestable; los participantes con coronariopatía conocida, insuficiencia cardíaca congestiva que no cumpla los criterios anteriores o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50 % deben estar recibiendo un tratamiento médico estable optimizado a criterio del médico responsable del tratamiento, en consulta con un cardiólogo si procede.

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual al 50 % observada durante la selección para el estudio.
- Antecedentes de prolongación del intervalo QTc (p. ej., demostración repetida de un intervalo QTc >450 ms en ECG realizados con al menos 24 horas de diferencia).
- Antecedentes de factores de riesgo adicionales para taquicardia helicoidal (p. ej., antecedentes familiares de síndrome de QT largo).
- Antecedentes familiares o personales de trastornos óseos congénitos o alteraciones del metabolismo óseo.
- Recuperación incompleta de cualquier cirugía previa al inicio del tratamiento del estudio que pudiera interferir con la determinación de la seguridad o la eficacia del tratamiento.
- Infección severa durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, lo que incluye, entre otras cosas, hospitalización por complicaciones de infección, bacteriemia o neumonía severa.
- Tratamiento con antibióticos terapéuticos orales o i.v. durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio.
- Tratamiento previo con inhibidores de ROS1.
- Antecedentes de hipersensibilidad a entrectinib, durvalumab y sus excipientes.
- Toxicidades de grado ≥ 3 debido a cualquier terapia previa (p. ej., RT) (excluida la alopecia) que no han mostrado mejoría o que no son estables y se considera que interfieren con el medicamento del estudio actual.
- Problemas hereditarios conocidos de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.
- Neuropatía periférica de grado ≥ 2 .
- Embarazo o intención de quedar embarazada durante el tratamiento del estudio, en los 35 días posteriores a la última dosis de entrectinib o en los 90 días posteriores a la última dosis de durvalumab.

Criterios de exclusión específicos de la cohorte A3:

- Enfermedad cardiovascular importante, evidenciada por cualquiera de las siguientes afecciones: intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) >480 ms; antecedentes de síndrome de QT largo o taquicardia helicoidal; antecedentes familiares de síndrome de QT largo.
- Fósforo sérico total >5,5 mg/dl.
- Enfermedad cardiovascular de trascendencia clínica y no controlada, lo que incluye: insuficiencia cardíaca congestiva de grado III o IV según la clasificación de la New York Heart Association; infarto de miocardio o angina inestable en los 6 meses anteriores; hipertensión no controlada, o arritmias no controladas y de trascendencia clínica, incluidas bradiarritmias que pueden causar prolongación del intervalo QT (p. ej., bloqueo cardíaco de tipo II de segundo o tercer grado).
- Tratamiento con un medicamento prohibido (es decir, inhibidores potentes de CYP3A4, inductores potentes de CYP3A4, combinación de la glucoproteína P e inhibidores potentes de CYP3A4) o remedios a base de hierbas, en las 2 semanas previas al inicio de la administración del medicamento del estudio.
- Participantes con una infección seria que requiere antibióticos i.v. o sistémicos en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio, o cualquier infección activa que, en opinión del investigador, pudiera afectar la seguridad del paciente. En el contexto de una pandemia o epidemia, se debe considerar la detección de infecciones activas de acuerdo con las pautas locales o institucionales o las pautas aplicables (p. ej., NCCN, ESMO).
- Participantes con una infección activa no controlada (vírica, bacteriana o micótica).
- Tratamiento previo con inhibidores de RET.
- Antecedentes de hipersensibilidad a pralsetinib, durvalumab o a cualquiera de sus excipientes.

ForPatients

by Roche

- Incapacidad para tragar el medicamento del estudio por vía oral.
- Embarazo o lactancia, o intención de quedar embarazada durante el tratamiento del estudio o en las 2 semanas posteriores a la última dosis de pralsetinib o en los 3 meses posteriores a la última dosis de atezolizumab.