ForPatients
by Roche

Cáncer de mama triple negativoCáncer de mama metastásicoCáncer de mama Er-positivoCáncer de mama Cancer de pecho Her2 positivo

Estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de combinaciones de tratamientos basados en múltiples inmunoterapias en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico (Morpheus-CMTN).

A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-pan-BC)

Trial Status	Trial Runs In	Trial Identifier
Reclutando	7 Countries	NCT03424005 2023-503629-20-00 CO40115

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 paraguas en fase Ib/II sin enmascaramiento y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de combinaciones de tratamientos basados en múltiples inmunoterapias en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico (Morpheus-CMTN).

Trial Summary:

Se trata de un estudio multicéntrico en paraguas en fase Ib/II sin enmascaramiento y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de combinaciones de tratamientos basados en múltiples inmunoterapias en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico.

El estudio se ha diseñado de manera que presenta flexibilidad para abrir nuevos grupos de tratamiento a medida que estén disponibles nuevos tratamientos, para cerrar grupos de tratamiento existentes en los que se demuestre una actividad clínica mínima o una toxicidad inaceptable, o para modificar la población de pacientes.

Hoffmann-La Roche	Fase I/Fase II
Sponsor	Phase

NCT03424005 2023-503629-20-00 CO40115
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

ForPatients
by Roche

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	# 18 Years	No

1. Why is the MORPHEUS-panBC clinical trial needed?

Breast cancer can be challenging to treat if it has spread to nearby tissues and cannot be removed with surgery (known as ‘locally advanced unresectable breast cancer’) or if it has spread to other parts of the body (known as ‘metastatic breast cancer’). Standard treatment includes chemotherapy (such as capecitabine, nab-paclitaxel and carboplatin) and/or hormone or targeted treatments (such as atezolizumab) depending on the type of breast cancer a person has.

New treatment combinations are needed to improve health outcomes for people with locally advanced unresectable or metastatic breast cancer. New treatment combinations are not currently approved as standard for treating breast cancer.

This clinical trial aims to compare the effects, good or bad, of new treatment combinations in people with locally advanced unresectable or metastatic breast cancer.

2. How does the MORPHEUS-panBC clinical trial work?

This clinical trial is recruiting people with certain types of locally advanced unresectable or metastatic breast cancer. People can take part if they also fit other criteria to join a treatment group.

People who take part in this clinical trial (participants) will be given the clinical trial treatment for as long as it can help them unless they have unacceptable side effects. The clinical trial doctor will see them regularly. These hospital visits will include checks to see how the participant responds to the treatment, and any side effects they may have. The total time of participation in the clinical trial may be 1–2 years for treatment, plus follow-up time after the last dose of treatment to check for any side effects. Participants who have cancer that gets worse while they are being given a particular clinical trial treatment, or who have unacceptable side effects, may be able to be given a different treatment in this clinical trial if they meet the criteria. Participants can stop trial treatment and leave the clinical trial at any time.

3. What are the main endpoints of the MORPHEUS-panBC clinical trial?

The main clinical trial endpoint (the main result measured in the trial to see if the drug has worked) is the number of participants whose cancer shrinks or disappears during treatment (objective response rate).

The other clinical trial endpoints include:

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- The length of time between the start of the trial and participants' cancer progressing (progression-free survival)
- The number of participants whose cancer stays the same, shrinks or disappears for at least 3 months during treatment, (disease control rate)
- How long participants live (overall survival)
- The length of time between participants' cancer starting to shrink to cancer progressing (duration of response)
- The number and seriousness of any side effects

4. Who can take part in this clinical trial?

People can take part in this trial if they are at least 18 years old, have locally advanced unresectable or metastatic breast cancer, and can have a sample of breast cancer taken (known as a 'biopsy'). They must also meet certain criteria to join a particular treatment group, including the type of breast cancer they have – such as triple-negative breast cancer (TNBC), ER-positive or HER2-positive breast cancer – and which treatments they have been given before, if any.

People may not be able to take part in this trial if they have cancer that has spread to the brain or spinal cord and causes symptoms, certain medical conditions such as heart or lung diseases or certain infections, have had severe reactions to previous cancer treatment, or are pregnant or breastfeeding.

5. What treatment will participants be given in this clinical trial?

Everyone who joins this clinical trial will be placed into a treatment group that they fit the criteria for. The treatment group will depend on the participant's breast cancer type and any treatments they have received before.

Treatments will be given as combinations of pills (to be swallowed), injections under the skin, or infusions (into the vein) in treatment cycles – a treatment cycle is the period of treatment and recovery time before the next dose of treatment is given – a cycle is usually 3 or 4 weeks.

This is an open-label trial, which means everyone involved, including the participant and the clinical trial doctor, will know the clinical trial treatment the participant has been given.

6. Are there any risks or benefits in taking part in this clinical trial?

The safety or effectiveness of the experimental treatment or use may not be fully known at the time of the trial. Most trials involve some risks to the participant. However, it may not be greater than the risks related to routine medical care or the natural progression of the health condition. People who would like to participate will be told about any risks and benefits of taking part in the clinical trial, as well as any additional procedures, tests, or assessments they will be asked to undergo. All of these will be described in an informed

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

consent document (a document that provides people with the information they need to decide to volunteer for the clinical trial).

Risks associated with the clinical trial drugs
Participants may have side effects (an unwanted effect of a drug or medical treatment) from the drugs used in this clinical trial. Side effects can be mild to severe, even life-threatening, and vary from person to person. Participants will be closely monitored during the clinical trial; safety assessments will be performed regularly.

Participants will be told about the known side effects of clinical trial drugs and possible side effects based on human and laboratory studies or knowledge of similar drugs. Participants will also be told about any known side effects of swallowing pills, being given injections under the skin (subcutaneous injections), or infusion into the vein (intravenous infusions).

Potential benefits associated with the clinical trial
Participants' health may or may not improve from participation in the clinical trial. Still, the information collected may help other people with similar medical conditions in the future.

Inclusion Criteria:

- Edad >18 años.
- Estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG.
- Cáncer de mama triple negativo metastásico o localmente avanzado documentado mediante pruebas histológicas.
- Apto para el monotratamiento con capecitabina.
- Indicios objetivos o en las pruebas radiológicas que indiquen recidiva o evolución de la enfermedad tras una línea de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico.
- Esperanza de vida >= 3 meses.
- Disponibilidad de una muestra de tumor representativa que sea adecuada para determinar la expresión de PD-L1 o estado de otros biomarcadores mediante una prueba central fase I y fase II.
- Enfermedad cuantificable (al menos una lesión indicadora) según la v. 1.1 del RECIST.
- Tumor accesible para biopsia.
- Función hematológica y del órgano afectado adecuada.
- Para los pacientes que reciban tratamiento con anticoagulantes: régimen estable de anticoagulantes durante los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio.
- Resultado negativo en la prueba del VIH en el momento de la selección, en la prueba del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), en la prueba del virus de la hepatitis C (VHC) o resultado positivo en la prueba de anticuerpos contra el VHC seguido de un resultado negativo en la prueba de ARN del VHC en el momento de la selección.
- Para mujeres en edad fértil: acceder a mantener la abstinencia (abstenerse del coito heterosexual) o a utilizar los métodos anticonceptivos indicados para cada grupo de tratamiento específico.
- Para hombres: acceder a mantener la abstinencia (abstenerse del coito heterosexual) o a utilizar los métodos anticonceptivos específicos de cada grupo, así como acceder a no donar esperma durante el tiempo especificado para cada grupo de tratamiento específico.
- Estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala ECOG.
- Pacientes asignados de forma aleatoria al grupo de control durante la fase 1: poder iniciar el tratamiento de la fase 2 no más tarde de tres meses tras padecer una toxicidad inaceptable, siempre

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

que se obtenga la autorización del supervisor médico para participar en la fase 2, o evolución de la enfermedad según la v. 1.1 del RECIST mientras reciben el tratamiento de control.
- Pacientes asignados de forma aleatoria a un grupo experimental durante la fase 1: poder iniciar el tratamiento de la fase 2 no más tarde de tres meses tras padecer una toxicidad no asociada a atezolizumab, evolución de la enfermedad según la v. 1.1 del RECIST o pérdida de beneficios clínicos, según lo determine el investigador, mientras reciben el tratamiento de la fase 1.
- Disponibilidad de una muestra de tumor procedente de una biopsia realizada tras la interrupción de la fase 1 (si el investigador lo considera factible desde un punto de vista clínico).

Exclusion Criteria:

Fase 1:

- Tratamiento anterior bloqueo punto control inmunitario o coestimuladores de linfocitos T, incluidos anticuerpos terapéuticos CD40 agonistas o interleucina 2 (IL-2) o compuestos de tipo IL-2.
- Tratamiento con terapia de investigación dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento, sorivudina o su relación química análogos y tratamiento biológico dentro de las 2 semanas antes de inicio del tratamiento u otro tratamiento sistémico para cáncer de mama triple negativo dentro de las 2 semanas del ciclo (C) 1, día (D) 1 o 5 vidas medias del medicamento antes de C1, D1.
- Acontecimientos adversos a causa de tratamiento antineoplásico anterior que no se hayan resuelto a grado <= 1 ni mejorado, con excepción de alopecia de cualquier grado y neuropatía periférica grado <= 2.
- Antecedentes reacciones graves e imprevistas al tratamiento con fluoropirimidina.
- Eligilibilidad para el brazo de control.

Fases 1 y 2

- Derrame pleural incontrolado, derrame pericárdico o ascitis que requieran procedimientos drenaje recurrentes (1/mes o más frecuencia), dolor no controlado relacionado con tumor, hipercalcemia no controlada o sintomática.
- Metástasis del SNC sintomática, no tratada o con evolución activa.
- Antecedentes enfermedad leptomeníngea, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía organizada, neumonitis provocada por fármacos, neumonitis idiopática o indicios de neumonitis activa en tomografía axial computarizada de tórax en el momento de selección y neoplasia maligna distinta al cáncer de mama en 2 años anteriores a selección, antecedentes reacciones alérgicas anafilácticas graves a anticuerpos híbridos o humanizados o a proteínas fusión, antecedentes enfermedad autoinmune o deficiencia inmune.
- Tuberculosis activa y cardiovasculopatía significativa.
- Hemorragia de grado >= 3 o episodio hemorrágico en 28 días previos al inicio del tratamiento.
- Anterior alotrasplante células madre o trasplante órganos sólidos previos.
- Tratamiento con una vacuna atenuada elaborada con microbios vivos en 4 semanas previas al inicio tratamiento o previsión de necesidad de vacuna durante el tratamiento con atezolizumab o en los 5 meses posteriores a la última dosis de atezolizumab.
- Hipersensibilidad conocida a productos producidos de células ovario dehámster chino o anticuerpos recombinantes humanos atezolizumab + ipatasertib.

Fase 1

- Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia no controlada o sin tratar de grado >=2.
- Antecedentes diabetes mellitus de tipo I o II que requiera insulina y antecedentes o presencia, en opinión del IP, de anomalías significativas dpv clínico en ECG.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Síndrome QT largo congénito o intervalo QT corregido en selección mediante fórmula de Fridericia > 480 ms.
- Tratamiento con inductores potentes del CYP3A4 en 4 semanas o 5 semividas eliminación del fármaco, lo que sea más largo, previas al inicio del tratamiento con fármacoestudio atezolizumab + SGN-LIV1A fase 1.
- Tratamiento previo con SGN-LIV1A o tratamiento previo con un fármaco biológico basado en monometil auristatina E.
- Neuropatía grado >= 2.
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de excipientes de formulación de SGN-LIV1A.
- Radioterapia en 2 semanas previas a la 1ª dosis fármaco estudio.
- Antecedentes documentados de episodios cerebrovasculares, angina inestable, infarto de miocardio o síntomas cardíacos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva de clase III-IV, según los criterios de la NYHA, en los 6 meses previos a la inclusión estudio atezolizumab + bevacizumab fase 1.
- Hipertensión arterial mal controlada, definida como presión arterial sistólica, PA, valor de la PA consistirá en promedio de >= 3 lecturas de la PA obtenidas en >= 2 sesiones.
- Antecedentes crisis hipertensivas o encefalopatías hipertensivas.
- Cardiovasculopatía importante en 6 meses previos al D1.
- Antecedentes de hemoptisis en mes previo al D1 y fístula abdominal o traqueoesofágica, perforación gastrointestinal o absceso intraabdominal, obstrucción intestinal o signos o síntomas clínicos obstrucción gastrointestinal en los 6 meses previos al D1.
- Indicios diátesis hemorrágica o coagulopatía importante, aire en cavidad abdominal no explicado por paracentesis o un procedimiento quirúrgico reciente.
- Cáncer metastásico que afecta a vías respiratorias o vasos sanguíneos principales o masas tumorales mediastínicas gran volumen localizadas centralmente.
- Radioterapia en 28 días previos o radioterapia abdominal/pélvica en 60 días previos al D1C1, con excepción de radioterapia paliativa para lesiones óseas en los 7 días previos al D1C1.
- Procedimientos quirúrgicos importantes, biopsia abierta o lesión traumática importante en 28 días previos al D1C1; o cirugía abdominal, intervenciones abdominales o lesión traumática abdominal importante en los 60 días previos al D1C1 atezolizumab + bevacizumab + cobimetinib fase 1.

Criterios de exclusión para grupo atezolizumab + bevacizumab

- Fracción eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo del límite inferior de normalidad institucional o inferior al 50 %.
- Antecedentes o indicios de patologías retinianas durante examen oftalmológico atezolizumab + quimioterapia fase 2.
- Incapacidad de tolerar atezolizumab durante la fase 1.
- Pacientes con síndrome del QT largo congénito.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd