

ForPatients

by Roche

Cáncer de mama triple negativoCáncer de mama

Estudio para comparar atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) en combinación con quimioterapia adyuvante basada en antraciclina/taxano frente a solo quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo operable (ALEXANDRA/IMpassion030/BIG 16-05/AFT-27)

Trial Status
Terminado

Trial Runs In
28 Countries

Trial Identifier
NCT03498716 2016-003695-47
WO39391

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 III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de inavolisib en combinación con phesgo® comparado con placebo en combinación con phesgo® como tratamiento de mantenimiento tras tratamiento de inducción de primera línea en participantes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 positivo con mutación PIK3CA

Trial Summary:

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Fase 3
Phase

NCT03498716 2016-003695-47 WO39391
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender
All

Age
#18 Years

Healthy Volunteers
No

1. ¿En qué consiste el ensayo clínico ALEXANDRA/IMpassion030?

En este ensayo clínico se está reclutando a personas que tienen un tipo concreto de cáncer de mama llamado cáncer de mama triple negativo o CMTN. Para participar, los pacientes deben tener CMTN operable.

ForPatients

by Roche

El objetivo de este ensayo clínico es comparar los efectos (buenos o malos) de atezolizumab más quimioterapia frente a solo quimioterapia en pacientes con CMTN. En este ensayo clínico, usted recibirá atezolizumab más quimioterapia o solo quimioterapia.

2. ¿Cómo participo en este ensayo clínico?

Para poder participar en este ensayo clínico, se le debe haber diagnosticado cáncer de mama triple negativo (CMTN) y debe haberse sometido a una intervención quirúrgica para extirpar el tumor en los últimos 2 meses.

No debe haber tenido anteriormente ningún otro tipo de cáncer de mama invasivo ni haber recibido ningún tratamiento previo para el CMTN. Si está embarazada o en periodo de lactancia, no puede participar en el ensayo.

Si considera que este ensayo clínico podría ser adecuado para usted y le gustaría participar, hable con su médico. Si su médico cree que podría participar en este ensayo clínico, puede derivarle al médico del ensayo clínico más cercano, quien le proporcionará toda la información que necesite para poder tomar una decisión sobre su participación en el ensayo clínico. En esta página también encontrará la ubicación de los centros donde se lleva a cabo el ensayo clínico.

Se le realizarán más pruebas para confirmar que tiene CMTN y para asegurarse de que pueda recibir los tratamientos que se administran en este ensayo clínico. Algunas de estas pruebas o algunos de estos procedimientos podrían formar parte de su atención médica habitual. Es posible que se le realicen igualmente aunque no participe en el ensayo clínico. Si ya le han hecho algunas de estas pruebas hace poco tiempo, quizá no haga falta repetirlas.

Antes de comenzar el ensayo clínico, le informarán sobre los riesgos y beneficios que implica participar en el mismo. También le dirán qué otros tratamientos están disponibles para que pueda decidir si sigue queriendo participar.

Por motivos de seguridad, durante su participación en el ensayo clínico, tanto hombres como mujeres (si no está embarazada actualmente, pero podría quedarse) tendrán que abstenerse de mantener relaciones sexuales heterosexuales o deberán tomar medicamentos anticonceptivos.

3. ¿Qué tratamiento recibiré si participo en este ensayo clínico?

ForPatients

by Roche

Todos los participantes de este ensayo clínico se dividirán en 2 grupos de forma aleatoria (como lanzar una moneda a cara o cruz) y recibirán:

Atezolizumab en forma de infusión en una vena cada 2 semanas durante 5 meses y, posteriormente, cada 3 semanas durante 7 meses, más quimioterapia en forma de infusión en una vena.

O quimioterapia en forma de infusión en una vena.

La quimioterapia consistirá en una mezcla de fármacos:

- Paclitaxel administrado en forma de infusión en una vena todas las semanas durante los primeros 3 meses

y después:

- Ciclofosfamida más doxorubicina o epirubicina administradas en forma de infusión en una vena cada 2 semanas durante los 2 meses siguientes.

Tendrá las mismas probabilidades de estar en cualquiera de los dos grupos.

4. ¿Con qué frecuencia acudiré a visitas de seguimiento y durante cuánto tiempo?

Se le administrará el tratamiento del ensayo clínico (atezolizumab y quimioterapia O solo quimioterapia) durante un tiempo determinado (1 año en el caso de atezolizumab y 5 meses en el caso de la quimioterapia). Usted es libre de interrumpir este tratamiento en cualquier momento. Después de haber recibido el tratamiento seguirá acudiendo a visitas con el médico del ensayo clínico de manera habitual. Estas visitas incluirán controles para ver cómo está respondiendo al tratamiento y si puede estar teniendo algún efecto secundario.

5. ¿Qué ocurre si no puedo participar en este ensayo clínico?

Si este ensayo clínico no es adecuado para usted, no podrá participar. No obstante, su médico le indicará otros ensayos clínicos en los que podría participar u otros tratamientos que podría recibir y no perderá el acceso a la atención sanitaria que reciba de manera habitual.

ForPatients

by Roche

Para obtener más información sobre este ensayo clínico, consulte la pestaña
Para especialistas de la página específica para pacientes o visite este enlace a
ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498716>

Identificador del ensayo: NCT03498716

Inclusion Criteria:

- Firmar el formulario de consentimiento
- Tener # 18 años en el momento de firmar el formulario de consentimiento informado
- Si la participante es mujer, deberá ajustarse al menos a una de las siguientes definiciones:

Ser postmenopáusicas, lo que se define por al menos uno de los siguientes criterios:

– Tener # 60 años

– Tener < 60 años de edad y presentar amenorrea durante 12 meses con niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de estradiol (E2) en plasma o suero dentro del rango postmenopáusico, de acuerdo con la evaluación del laboratorio local, sin estar recibiendo anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva o agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

– Ooforrectomía bilateral documentada (# 14 días antes de la administración de la primera dosis del tratamiento el día 1 del ciclo 1 y con recuperación en el período basal)

- Las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas se definen como aquellas que no cumplen los criterios de postmenopausia.
- Capacidad para cumplir los requisitos del protocolo del estudio, de acuerdo con el criterio del investigador
- Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 o 1
- Adenocarcinoma de mama confirmado y documentado histológica o citológicamente, localmente avanzado o metastásico y que no pueda ser tratado con resección con intención curativa.
- Consentimiento para proporcionar una muestra de tejido tumoral de archivo del tumor primario o de localizaciones metastásicas para evaluar la elegibilidad de los biomarcadores. Es preferible que sea una muestra de tejido tumoral disponible que se haya recogido recientemente y, cuando sea posible, obtenida en un área de recurrencia de la enfermedad o metástasis. Se podrá realizar una biopsia durante el período de selección de biomarcadores únicamente en los participantes en los que no se disponga de muestras de tejido que cumplan los requisitos para determinar la elegibilidad.
- Confirmación de la elegibilidad del biomarcador HER2 basándose en los resultados válidos del análisis del laboratorio central de una muestra de tejido tumoral para documentar la positividad de HER2. Los resultados del análisis del laboratorio local no son aceptables para la determinación de la elegibilidad del biomarcador HER2.

La positividad de HER2 se determinará basándose en el análisis de una lesión primaria o metastásica y se define por una puntuación 3 + en inmunohistoquímica (IHC) o amplificación de *HER2* en ISH con una relación # 2 entre el número de copias del gen

ForPatients

by Roche

HER2 y el número de señales de copias del cromosoma 17. Los participantes serán elegibles si al menos una de las pruebas de HER2 (IHC o ISH) muestra un resultado positivo.

Los métodos utilizados en el laboratorio central para determinar la positividad de HER2 son las pruebas Dako HercepTest™ IHC y/o HER2 IQFISH pharmDx™ IVD que están validadas clínicamente para utilizar en cáncer de mama.

- Confirmación de la elegibilidad de los biomarcadores para mutaciones *PIK3CA* basándose en los resultados válidos del análisis realizado en el laboratorio central de una muestra de tejido tumoral que documente el estado de las mutaciones *PIK3CA* en el tumor. Los resultados de los análisis del laboratorio local no son aceptables para determinar la elegibilidad de los biomarcadores para mutaciones *PIK3CA*.

El método utilizado en el laboratorio central para la identificación de mutaciones *PIK3CA* elegibles es la prueba PCR Cobas *PIK3CA* Mutation de Roche, que está validada analíticamente para identificar a los participantes con cáncer de mama cuyos tumores son portadores de estas mutaciones, basándose en el análisis de ADN aislado de tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina (FFPE).

Las mutaciones *PIK3CA* elegibles determinadas mediante la prueba PCR son las siguientes:

– H1047L/R/Y – E545A/D/G/K

– Q546E/K/L/R. – E542K

– C420R – R88Q

– N345K – M1043I

– G1049R

- Cáncer de mama RH positivo (RE+ y/o PR +) o RH negativo documentado de acuerdo con las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) (Allison et al. 2020) basándose en la evaluación de la muestra de tejido tumoral más reciente (opción preferida) o de archivo realizada en el laboratorio local. Se considera que un tumor es RH positivo cuando es RE positivo y/o receptor de progesterona positivo, lo que se define cuando # 1% de las células tumorales presentan tinción positiva para el respectivo receptor.
- Intervalo libre de enfermedad entre la terminación del tratamiento no hormonal sistémico adyuvante o neoadyuvante y la recurrencia # 6 meses
- Presentar al menos una lesión medible y/o no medible evaluable de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1

En los participantes que reciban tratamiento de inducción antes de la inclusión en el estudio, las evaluaciones del tumor basales deben cumplir los criterios indicados en la Sección 4.1.2.

ForPatients

by Roche

- Los participantes con metástasis en el SNC son elegibles, siempre que cumplan todos los siguientes criterios:
 - Presenten enfermedad medible fuera del SNC
 - No requieran tratamiento local (p. ej., cirugía, radioterapia) o corticosteroides en el momento de la aleatorización
 - No hayan manifestado progresión de la enfermedad en el SNC durante el tratamiento de inducción o 4 semanas después de completar la radioterapia (cuando proceda)
 - La aleatorización esté prevista 4 semanas después de completar la radioterapia (cuando se administre)
 - La enfermedad del SNC sea asintomática o esté controlada con anticonvulsivantes
 - No tengan antecedentes de hemorragia intracraneal o de la médula espinal
- FEVI de al menos el 50% medida en ecocardiograma (ECO) o ventriculografía isotópica (MUGA)
- Función hematológica y de órganos adecuada antes de iniciar el tratamiento del estudio, que se define por los siguientes valores:
 - Recuento absoluto de neutrófilos # 1500 células/ μ l sin soporte de factores estimuladores de colonias de granulocitos, con la siguiente excepción:

En los participantes con neutropenia étnica benigna, el RAN puede ser # $1,3 \times 10^9$ /l (1300 células/ μ l)

- Hemoglobina # 9 g/dl
- Recuento de plaquetas # 100.000/ μ l
- Glucosa en ayunas < 126 mg/dl [$< 7,0$ mmol/l] y HbA1C < 6,4% [< 46 mmol/mol]

En los pacientes con glucosa en ayunas #100 mg/dl (#5,5 mmol/l) (es decir, umbral de prediabetes) en el período basal, se recomiendan modificaciones del modo de vida de acuerdo con las directrices de la American Diabetes Association; es decir, asesoramiento dietético (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, bajo contenido de hidratos de carbono, fibra abundante, aporte equilibrado de hidratos de carbono a lo largo del día, tres comidas pequeñas y dos tentempiés pequeños en lugar de una comida copiosa) y ejercicio. Es muy recomendable consultar a un endocrino o a un médico especialista en diabetes.

- Bilirrubina total # $1,5$ x límite superior de normalidad (LSN) (# 3 x LSN en caso de síndrome de Gilbert)
- Albúmina sérica # 2,5 g/dl o 25 g/l

ForPatients

by Roche

– AST y ALT # 2,5 x LSN con la siguiente excepción:

– En los participantes con metástasis hepáticas documentadas, los niveles de AST y/o ALT pueden ser # 5,0 x LSN

– FA # 2,5 x LSN con la siguiente excepción:

En los participantes con metástasis hepáticas u óseas documentadas, los niveles de FA pueden ser # 5,0 x LSN N

– Aclaramiento de creatinina # 50 ml/min basándose en el cálculo de la velocidad de sedimentación globular utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$[(140-\text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ en mujeres})] / [72 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl})]$$

– INR < 1,5 x LSN y TTPa < 1,5 x LSN

Los participantes que requieran tratamiento anticoagulante con warfarina o agentes similares (como antagonistas de la vitamina K) deben presentar un INR estable entre 2 y 3.

En los participantes portadores de una prótesis valvular cardíaca que requieran anticoagulación, está permitido un INR estable entre 2,5 y 3,5.

Los participantes que reciban heparina deben presentar un TTP (o TTPa) entre 1,5 x y 2,5 x LSN.

- Capacidad, de acuerdo con el criterio del investigador, y disposición para cumplir todos los procedimientos relacionados con el estudio, incluidos los cuestionarios de resultados reportados por el paciente
- Resultado negativo en los análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de anticuerpos contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb) en el período de selección
- Resultado negativo en el análisis de anticuerpos contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb) en el período de selección o si es positivo, deberá realizarse un análisis de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en dicho período y el resultado debe ser negativo (de acuerdo con la definición del laboratorio local)

El análisis de ADN del VHB debe realizarse en los sujetos que sean negativos para HBsAg y positivos para HBcAb.

- Resultado negativo en el análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) en el período de selección o si es positivo, deberá realizarse un análisis de ARN del VHC en dicho período y el resultado debe ser negativo

El análisis de ARN del VHC debe realizar en los sujetos que sean positivos para anticuerpos contra VHC

ForPatients

by Roche

- Las mujeres participantes en edad fértil deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o a usar métodos anticonceptivos, así como abstenerse de donar óvulos, según se indica a continuación:

Las mujeres participantes deben practicar la abstinencia sexual o usar métodos anticonceptivos no hormonales que tengan una tasa de fallos anual < 1%, durante el período de tratamiento y hasta 7 meses después de la última dosis de Phesgo y como mínimo hasta 60 días después de la última dosis de inavolisib.

Se considera que una mujer está en edad fértil si es postmenárquica, no se encuentra en fase postmenopáusica (definida por amenorrea durante # 12 meses consecutivos sin una causa identificada, más que la menopausia) y no es estéril permanentemente debido a cirugía (es decir, extirpación de ovarios, trompas de Falopio y/o útero) o a otra causa determinada por el investigador (p. ej., agenesia mulleriana). De acuerdo con esta definición, una mujer participante con ligadura de trompas se considera potencialmente fértil. La definición de potencial de fertilidad se puede modificar para adaptarla a las guías o normas locales.

Ejemplos de métodos anticonceptivos no hormonales con una tasa de fallos anual <1% incluyen la ligadura de trompas bilateral, la esterilización masculina y los dispositivos intrauterinos de cobre.

La fiabilidad de la abstinencia sexual se debe valorar en relación con la duración del estudio clínico y con el estilo de vida preferido y habitual de la participante. La abstinencia periódica (p. ej., métodos de calendario, control de la ovulación, sintotérmico o cálculo del período postovulatorio) y la retirada no son métodos anticonceptivos adecuados. Si lo requieren las guías o normas locales, el formulario de consentimiento informado local incluirá una descripción de los métodos anticonceptivos adecuados reconocidos localmente e información sobre la fiabilidad de la abstinencia sexual.

- Los varones participantes deben comprometerse a practicar la abstinencia sexual (abstenerse de mantener relaciones heterosexuales) o a usar preservativo, así como abstenerse de donar semen, según se indica a continuación:

Los varones participantes con pareja femenina en edad fértil deben practicar la abstinencia sexual o usar preservativo durante el período de tratamiento y hasta 7 meses después de la última dosis de Phesgo y como mínimo hasta 120 días después de la última dosis de inavolisib. Los varones deben abstenerse de donar semen durante estos mismos períodos.

Los varones participantes con pareja embarazada deben practicar la abstinencia sexual o usar preservativo durante el período de tratamiento y como mínimo hasta 98 días después de la última dosis de inavolisib o hasta 7 meses después de la última dosis de Phesgo para evitar la exposición del embrión o el feto. Los varones participantes deben abstenerse de donar semen durante estos mismos períodos.

ForPatients

by Roche

La fiabilidad de la abstinencia sexual se debe valorar en relación con la duración del estudio clínico y con el estilo de vida preferido y habitual del participante. La abstinencia periódica (p. ej., métodos de calendario, control de la ovulación, sintotérmico o cálculo del período postovulatorio) y la retirada no son métodos anticonceptivos adecuados para prevenir la exposición al fármaco. Si lo requieren las guías o normas locales, el formulario de consentimiento informado local incluirá información sobre la fiabilidad de la abstinencia sexual.

- Los participantes que sean incluidos en la fase de extensión en los centros de China deben residir en la actualidad en China, Hong Kong o Taiwán y ser de ascendencia china.

Tratamiento de inducción

Los participantes serán incluidos en la fase de tratamiento de inducción si han recibido entre 0 y 7 ciclos de Phesgo (pertuzumab SC con trastuzumab IV o PH IV) junto con un taxano (es decir, docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel) como tratamiento de primera línea para CMA HER2 positivo, de acuerdo con la práctica clínica estándar, y tengan la intención de recibir uno o más ciclos de tratamiento de inducción durante el estudio.

Todos los ciclos de tratamiento de inducción administrados antes de la inclusión en el estudio se incluirán en el número total de ciclos para determinar la elegibilidad del tratamiento de mantenimiento (mínimo cuatro y máximo ocho ciclos).

Tratamiento de mantenimiento

Los participantes serán elegibles para ser asignados aleatoriamente al tratamiento de mantenimiento del estudio si cumplen los siguientes criterios además de los otros criterios de elegibilidad descritos en las Secciones 5.1 y 5.2:

- Completar de 4 a 8 ciclos de tratamiento de inducción, que se define de la siguiente manera:

– 4-8 inyecciones de Phesgo o 4-8 infusiones IV de trastuzumab y pertuzumab más 4-8 infusiones de docetaxel o nab-paclitaxel

o

– 4-8 inyecciones de Phesgo o 4-8 infusiones IV de trastuzumab y pertuzumab más 12-24 infusiones de paclitaxel

Se permite administrar un mínimo de cuatro ciclos de taxano + PH (o Phesgo) si se ha suspendido la quimioterapia debido a toxicidad o por petición del propio participante.

De acuerdo con el criterio del investigador, los participantes que toleren bien seis ciclos de tratamiento de inducción y no manifiesten progresión de la enfermedad (PE) podrán recibir hasta dos ciclos adicionales de taxano + Phesgo o PH durante un máximo de ocho ciclos, de acuerdo con la práctica clínica estándar.

ForPatients

by Roche

Los participantes pueden haber recibido trastuzumab deruxtecán (T-DXd) como tratamiento de primera línea del CMA si han completado un mínimo de 4 ciclos (y un máximo de 8) y si se ha suspendido el tratamiento, si fuese el caso, por motivos distintos a progresión de la enfermedad (p. ej., toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento).

- Alcanzar respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC), estabilización de la enfermedad (EE), no RC/no PE, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, después del tratamiento de inducción
- Mostrar una FEVI de al menos un 50%, medida en ECO o MUGA
- Presentar resultados adecuados en las pruebas de hematología, función de órganos y serología en el momento de la aleatorización, según se define en la Sección 5.1.

Exclusion Criteria:

Los participantes potenciales serán excluidos de la fase de tratamiento de inducción y mantenimiento del estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- Tratamiento previo en el contexto de la enfermedad localmente avanzada o metastásica con cualquier inhibidor de PI3K, AKT o mTOR o cualquier agente cuyo mecanismo de acción sea la inhibición de la vía PI3K-AKT-mTOR.
- Cualquier tratamiento antineoplásico no hormonal sistémico previo para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 positivo antes de iniciar el tratamiento de inducción
- Progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes a la administración de cualquier tratamiento dirigido a HER2
- Diabetes tipo 2 que requiere tratamiento sistémico continuo en el momento de la inclusión en el estudio o antecedentes de diabetes tipo 1
- Incapacidad o falta de disposición para tragar comprimidos
- Síndrome de malabsorción u otro trastorno que pudiera interferir en la absorción intestinal
- Enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en el pasado o activa o diarrea crónica

Se considera que los participantes que estén recibiendo actualmente inmunosupresores (p. ej., sulfasalazinas) presentan enfermedad activa y, por tanto, no son elegibles

- Enfermedad hepática clínicamente significativa y activa, incluyendo insuficiencia hepática grave (clase B o C de Child-Pugh), hepatitis viral o de otro tipo activa (p. ej., hepatitis B o C), trastornos hepáticos autoinmunes, colangitis esclerosante, abuso de alcohol en la actualidad o cirrosis
- Trastornos cardiovasculares previos o activos clínicamente significativos, incluidos los siguientes:

– Hipertensión no controlada en la actualidad (sistólica > 180 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg) o angina de pecho inestable

– Antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio en los 6 meses previos a la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio

– Antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio en los 6 meses previos a la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio

– Enfermedades cardíacas de clase III o IV de la New York Heart Association o insuficiencia cardíaca congestiva que requiera medicación

ForPatients

by Roche

- Arritmias cardíacas graves no controladas con medicación adecuada
- Síndrome de QT largo congénito o intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia > 470 ms (en mujeres) y > 450 ms (en varones) demostrado en al menos dos ECG realizados con > 30 minutos de diferencia, o antecedentes familiares de muerte súbita inexplicable o síndrome de QT largo
- Antecedentes de disminución de la FEVI por debajo del 40% durante o después de un tratamiento previo con trastuzumab, determinada en ECO o MUGA
- Necesidad de oxígeno suplementario diario
- Enfermedad pulmonar sintomática activa, incluidas neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial
- Antecedentes de enfermedad leptomeníngea o meningitis carcinomatosa
- Derrame pleural, pericárdico o ascitis no controlados que requieran procedimientos de drenaje repetidos cada 2 semanas o con más frecuencia

Los catéteres pleurales o abdominales permanentes pueden estar permitidos, siempre que el participante se haya recuperado adecuadamente del procedimiento, esté hemodinámicamente estable y presente mejoría sintomática

- Cualquier afección ocular o intraocular concurrente (p. ej., cataratas o retinopatía diabética) que, en opinión del investigador, requeriría una intervención médica o quirúrgica durante el período del estudio para prevenir o tratar la pérdida de visión que pudiera resultar de esa afección
- Trastornos inflamatorios (p. ej., uveítis o vitritis) o infecciosos (p. ej., conjuntivitis, queratitis, escleritis o endoftalmitis) activos en cualquier ojo o antecedentes de uveítis idiopática o autoinmune en cualquier ojo
- Infección grave que requiera antibióticos IV en los 7 días previos al día 1 del ciclo 1
- Participantes con infección por VIH confirmada (se realizará una prueba de VIH en el período de selección si lo permite el reglamento local) que presenten:

- Recuentos de linfocitos T CD4+ (CD4+) < 350 células/ μ l y/o

– Antecedentes de infecciones oportunistas asociadas con el SIDA en los 2 últimos meses

- Enfermedades sistémicas graves no controladas en la actualidad (p. ej., enfermedades cardiovasculares, pulmonares, metabólicas o infecciosas clínicamente significativas) o cualquier otra enfermedad, insuficiencia pulmonar activa o no controlada, trastorno metabólico, hallazgo de la exploración física o de las pruebas de laboratorio clínico que proporcionen indicios razonables para sospechar la presencia de una enfermedad o trastorno para los cuales está contraindicado el uso de un fármaco en investigación, que puedan afectar a la interpretación de los resultados o que impliquen para el participante un riesgo alto de sufrir complicaciones relacionadas con el tratamiento
- Tratamiento crónico con $\# 10$ mg de prednisona al día o una dosis equivalente de otros corticosteroides antiinflamatorios o inmunosupresores para una enfermedad crónica

Se puede administrar inavolisib tras haber reducido satisfactoriamente la dosis del corticosteroide hasta el equivalente a < 10 mg/día de prednisona.

- Antecedentes de neoplasias malignas en los 5 años previos a la selección, exceptuando el tipo de cáncer que se está investigando en este estudio y las neoplasias que tienen un riesgo insignificante de metástasis o muerte (p. ej., tasa de SG a 5 años $> 90\%$), tales como carcinoma *in situ* de cérvix tratado

ForPatients

by Roche

adecuadamente, carcinoma de piel no melanoma, cáncer de próstata localizado, carcinoma ductal *in situ* o cáncer de útero en estadio I. Se puede consultar al monitor médico, si fuese necesario.

- Exposición previa a las siguientes dosis acumuladas de antraciclinas:

– Doxorubicina > 360 mg/m²

– Doxorubicina liposomal > 500 mg/m²

– Epirubicina > 720 mg/m²

– Mitoxantrona > 120 mg/m²

– Idarubicina > 90 mg/m²

Nota: Si se han utilizado otras antraciclinas o más de una antraciclina, la dosis acumulada no debe ser superior al equivalente a 360 mg/m² de doxorubicina.

- Administración de quimioterapia, inmunoterapia o terapia biológica para el tratamiento del cáncer en las 3 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio
- Administración de una terapia en investigación en los 28 días previos a la aleatorización
- Administración previa de radioterapia en > 25% de la médula ósea o trasplante previo de células madre hematopoyéticas o médula ósea
- Alergia o hipersensibilidad a los componentes o excipientes de las formulaciones de inavolisib, placebo o Phesgo
- Antecedentes de toxicidad significativa relacionada con trastuzumab o pertuzumab que requirió la suspensión del tratamiento
- Toxicidades no resueltas resultantes de un tratamiento antineoplásico previo que, de acuerdo con el criterio del investigador, se puedan considerar un riesgo para la seguridad del participante
- Participantes sometidos a un procedimiento de cirugía mayor o que han sufrido traumatismos significativos en los 28 días previos al inicio del tratamiento del estudio o que previsiblemente requerirán un procedimiento de cirugía mayor en el transcurso del tratamiento del estudio

Si fuese necesario realizar un procedimiento quirúrgico durante el estudio, se permitirá un período de recuperación de un mínimo de 14 días antes de que los participantes reciban el siguiente tratamiento con Phesgo. La inserción de un dispositivo de acceso venoso central implantable (p. ej., Port-a-Cath®) no se considera un procedimiento de cirugía mayor.

- Procedimientos de cirugía menor < 7 días antes de la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio.

Los pacientes se deben haber recuperado adecuadamente de la cirugía, incluida la cicatrización de la herida.

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia o que tengan intención de quedarse embarazadas durante el estudio o en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Phesgo

Las mujeres participantes en edad fértil deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero que se realizará en los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio.

ForPatients

by Roche

- Participación simultánea en cualquier otro ensayo clínico terapéutico