

Cáncer de pulmón no microcíticoNon Small Cell Lung Carcinoma

BO42777: 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) (HORIZON1)

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 ha sido editada.

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:

This study will evaluate the efficacy and safety of multiple therapies in participants with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC with eligible biomarker status as determined by Version 8 of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control NSCLC staging system.

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
----------------------	-------------------------	---------------------------------

El objetivo de este documento es proporcionar a las personas interesadas en este estudio los antecedentes, el plan de tratamiento, el alcance de los participantes que pueden participar, los beneficios y los riesgos del estudio. Recomendamos que los potenciales participantes lean cuidadosamente y compartan este documento con los miembros cercanos de su familia y cuidadores.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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.

¿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/ct2/show/NCT05170204>

Inclusion Criteria:

Inclusion Criteria (All Cohorts):

- Body weight $\geq$ 30 kg at screening

ForPatients

by Roche

- 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 (+/-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
- Documented tumor PD-L1 status (TC score $< 1\%$ vs. $\geq 1\%$ 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

Inclusion criteria specific to Cohort A3:

- Documented RET 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 RET fusion test on tumor tissue performed in a Clinical Laboratory Improvement Amendments certified or equivalent laboratory

Exclusion Criteria:

Exclusion Criteria (All Cohorts):

ForPatients

by Roche

- Any history of previous NSCLC and/or any history of prior treatment for NSCLC (patients must be newly diagnosed with unresectable Stage III disease)
- Any evidence of Stage IV disease, including, but not limited to, the following: pleural effusion, pericardial effusion, brain metastases, history of intracranial hemorrhage or spinal cord hemorrhage, bone metastases, distant metastases
- If a pleural effusion is present, the following criteria must be met to exclude malignant involvement (T4 disease): when pleural fluid is visible on both the CT scan and chest X-ray, a pleuracentesis is required to confirm that the pleural fluid is cytologically negative; participants with exudative pleural effusions are excluded regardless of cytology; participants with effusions that are minimal (i.e., not visible on chest X-ray) that are too small to safely tap are eligible
- NSCLC known to have a known or likely oncogenic-driver mutation in the EGFR gene, as identified by site local testing or Sponsor central testing
- Liver disease, characterized by any of the following: impaired excretory function (e.g., hyperbilirubinemia), synthetic function, or other conditions of decompensated liver disease, such as coagulopathy, hepatic encephalopathy, hypoalbuminemia, ascites, and bleeding from esophageal varices or active viral or active autoimmune, alcoholic, or other types of acute hepatitis
- Positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) test at screening
- Participants known to be positive for hepatitis C virus (HCV) antibody (Ab) are excluded with the following exception: participants who are HCV Ab positive but HCV RNA negative due to prior treatment or natural resolution are eligible
- HIV infection: participants are excluded if not well-controlled as defined by the protocol
- Known active tuberculosis
- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on the screening chest CT scan
- Grade ≥ 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- α agents) within 2 weeks prior to initiation of study treatment, or anticipation of need for systemic immunosuppressive medication during study treatment, with exceptions defined by the protocol
- Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, anti-TIGIT, anti-PD-1, and anti-PD-L1 therapeutic antibodies
- Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation
- Concurrent enrollment in another clinical study, unless it is an observational (non-interventional) clinical study or the follow-up period of an interventional study
- Any condition that, in the opinion of the investigator, would interfere with the evaluation of the study drug or interpretation of patient safety or study results
- Any prior Grade $\geq$ 3 immune-mediated adverse event or any unresolved Grade $>$ 1 immune-mediated adverse event while receiving any previous immunotherapy agent other than immune checkpoint blockade agents

Exclusion criteria specific to Cohort A1:

- Presence of clinically symptomatic interstitial lung disease or interstitial pneumonitis, including radiation pneumonitis (i.e., affecting activities of daily living or requiring therapeutic intervention)
- NSCLC known to have one or more of the following ALK point mutations, as identified by site local testing or Sponsor central testing: I1171X (where X is any other amino acid), V1180L, G1202R
- Symptomatic bradycardia
- Significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class II or greater cardiac disease, myocardial infarction, or cerebrovascular accident) within 3 months prior to initiation of study treatment, unstable arrhythmia, or unstable angina; participants with known coronary artery disease, congestive heart failure not meeting the above criteria, or left ventricular ejection fraction $<$ 50% must be on a stable medical regimen that is optimized in the opinion of the treating physician, in consultation with a cardiologist if appropriate
- Severe infection within 4 weeks prior to initiation of study treatment, including, but not limited to, hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia
- Treatment with therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to initiation of study treatment
- Prior treatment with ALK inhibitors
- History of hypersensitivity to alectinib, durvalumab, or any of their excipients
- Inability to swallow oral study drug
- Known hereditary problems of galactose intolerance, a congenital lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption
- Pregnancy or breastfeeding, or intending to become pregnant during the study treatment or within 90 days after the final dose of alectinib or durvalumab

Exclusion criteria specific to Cohort A2:

- Symptomatic bradycardia
- 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 ≥ 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 ≥ 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

Exclusion criteria specific to Cohort A3:

- Participant has significant cardiovascular disease, as evidenced by any of the following conditions: QT interval corrected through the use of Fridericia's formula (QTcF) > 480 ms; history of prolonged QT syndrome or torsades de pointes; familial history of prolonged QT syndrome
- Total serum phosphorous > 5.5 mg/dL
- Participant has clinically significant, uncontrolled, cardiovascular disease, including Grade III or IV congestive heart failure according to the New York Heart Association classification; myocardial infarction or unstable angina within the previous 6 months, uncontrolled hypertension, or clinically significant, uncontrolled arrhythmias, including bradyarrhythmias that may cause QT prolongation (e.g., Type II second-degree or third-degree heart block)
- Treatment with a prohibited medication (i.e., strong inhibitors of CYP3A4, strong inducers of CYP3A4, combined P-glycoprotein and strong CYP3A4 inhibitors) or herbal remedy, within 2 weeks prior to the start of study drug administration
- Participant with a serious infection requiring IV or systemic antibiotics within 7 days prior to initiation of study treatment, or any active infection that, in the opinion of the investigator, could impact patient's safety. In the setting of a pandemic or epidemic, screening for active infections should be considered according to local or institutional guidelines or applicable guidelines (e.g., NCCN, ESMO)
- Participant has an active, uncontrolled infection (viral, bacterial, or fungal)
- Prior treatment with RET inhibitors
- History of hypersensitivity to pralsetinib, durvalumab, or any of their excipients
- Inability to swallow oral study drug
- Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during study treatment or within 2 weeks after the final dose of pralsetinib or 3 months after the final dose of durvalumab