



SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Titolo dello studio: Studio randomizzato, in aperto, di fase 3 per valutare zimberelimab e domvanalimab in combinazione con chemioterapia rispetto a pembrolizumab in combinazione con chemioterapia per il trattamento di prima linea di pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico senza aberrazioni tumorali genomiche del recettore del fattore di crescita dell'epidermide o della chinasi del linfoma anaplastico

Acronimo dello studio: STAR-121

Titolo abbreviato: Zimberelimab e domvanalimab in combinazione con chemioterapia rispetto a pembrolizumab in combinazione con chemioterapia in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico non trattato

Numero IND: 160018

Numero EudraCT: 2022-000578-25

Identificativo Clinicaltrials.gov: da determinare

Centri dello studio previsti: circa 180 centri clinici in tutto il mondo

Obiettivi ed endpoint:

Obiettivi primari	Endpoint primari
<p>Confrontare l'effetto di zimberelimab (ZIM) e domvanalimab (DOM) in combinazione con la chemioterapia, rispetto a pembrolizumab (PEMBRO) in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B) su:</p> <ul style="list-style-type: none">sopravvivenza libera da progressione (<i>Progression-Free Survival</i>, [PFS]) secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>, [RECIST]) v1.1, valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (<i>Independent Central Review</i>, [BICR]);sopravvivenza complessiva (<i>Overall Survival</i>, [OS]).	<ul style="list-style-type: none">La PFS è definita come l'intervallo di tempo che va dalla data di randomizzazione alla progressione della malattia (<i>Progressive Disease</i>, [PD]) valutata mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1 o al decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima.La OS è definita come l'intervallo di tempo che va dalla data di randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa.
Obiettivi secondari	Endpoint secondari
<ul style="list-style-type: none">Confrontare l'effetto di ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B) sul tasso di risposta obiettiva (<i>Objective Response Rate</i>, [ORR]) valutato mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.	<ul style="list-style-type: none">L'ORR è definito come la percentuale di partecipanti che hanno raggiunto una risposta completa (<i>Complete Response</i>, [CR]) o una risposta parziale (<i>Partial Response</i>, [PR]) confermata almeno 4 settimane più tardi e valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

<ul style="list-style-type: none"> • Valutare la durata della risposta (<i>Duration Of Response</i>, [DOR]) valutata mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1. • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B). • Confrontare l'effetto di ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B) sulla qualità della vita (<i>Quality Of Life</i>, [QOL]) correlata alla salute, mediante il Questionario di valutazione dei sintomi del tumore polmonare non a piccole cellule (<i>Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire</i>, [NSCLC-SAQ]). 	<ul style="list-style-type: none"> • La DOR è definita come l'intervallo di tempo che va dalla prima risposta (CR o PR) alla prima PD documentata, valutata mediante BICR, in base ai criteri RECIST v1.1 o al decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima. • Incidenza, gravità, serietà e correlazione di eventi avversi emergenti dal trattamento (<i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>, [TEAE]) e incidenza e gravità di anomalie cliniche di laboratorio. • Tempo al primo peggioramento dei sintomi nel punteggio NSCLC-SAQ totale. Il punteggio NSCLC-SAQ totale è la somma di tutti e 5 i punteggi di dominio (tosse, dolore, dispnea, affaticamento e appetito).
<p>Obiettivi esplorativi</p>	<p>Endpoint esplorativi</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Valutare i sintomi correlati alla malattia e la qualità della vita correlata alla salute tra ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B), mediante il questionario NSCLC-SAQ, il Modulo principale a 30 voci del questionario per misurare la qualità della vita dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento dei tumori - Versione 3 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Version 3</i>, [EORTC QLQ-C30 v3]), l'Impressione globale del paziente sulla gravità (<i>Patient Global Impression of Severity</i>, [PGIS]) e l'Impressione globale del paziente sul cambiamento (<i>Patient Global Impression of Change</i>, [PGIC]). • Valutare i sintomi correlati al trattamento tra ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B), mediante la versione degli esiti riferiti dal paziente dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (<i>Patient-Reported Outcomes - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, [PRO-CTCAE]). • Valutare la tollerabilità complessiva del trattamento dal punto di vista del partecipante, mediante la Valutazione funzionale della terapia antitumorale (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>, [FACT]) - Voce GP5. • Stimare l'efficacia e la sicurezza di ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a ZIM in combinazione con la chemioterapia (Braccio A vs Braccio B). • Caratterizzare la farmacocinetica (<i>Pharmacokinetics</i>, [PK]) e l'immunogenicità di ZIM e DOM. • Esplorare biomarcatori ematici e tumorali che potrebbero essere associati alla risposta al trattamento dello studio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variazione media rispetto al basale del punteggio totale e di ciascun dominio del questionario NSCLC-SAQ. • Variazione media rispetto al basale del punteggio totale del questionario EORTC QLQ-C30 v3 e di ciascun dominio. • Percentuale di partecipanti con variazione significativa in ciascun dominio dei questionari NSCLC-SAQ ed EORTC QLQ-C30 durante il trattamento. • Tempo al primo miglioramento e tempo al primo peggioramento in ciascun dominio dei questionari NSCLC-SAQ ed EORTC QLQ-C30. • Frequenza, gravità, quantità, interferenza e presenza/assenza di sintomi correlati al trattamento in base ai PRO-CTCAE. • Variazione media rispetto al basale del punteggio FACT - Voce GP5 • PFS, OS, ORR e frequenza degli eventi avversi (EA) • Sintesi delle concentrazioni PK e incidenza di anticorpi antifarmaco (<i>Anti-Drug Antibodies</i>, [ADA]) per ZIM e DOM.

	<ul style="list-style-type: none">• Correlazione della risposta clinica con biomarcatori tumorali, del microambiente tumorale ed ematici al basale e dopo il trattamento dello studio.
<p>Disegno dello studio: si tratta di uno studio controllato di fase 3, globale, multicentrico, randomizzato, in aperto, volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di ZIM e DOM in combinazione con la chemioterapia rispetto a PEMBRO in combinazione con la chemioterapia in partecipanti affetti da NSCLC metastatico senza aberrazioni tumorali genomiche nel recettore del fattore di crescita epidermico (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>, [EGFR]) o nella chinasi del linfoma anaplastico (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>, [ALK]), che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica. I partecipanti devono avere almeno 18 anni di età, con malattia misurabile valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1, una diagnosi di NSCLC squamoso o non squamoso metastatico (stadio IV secondo il Comitato congiunto americano sul cancro (<i>American Joint Committee on Cancer</i>, [AJCC]) Versione 8), senza aberrazioni tumorali genomiche di EGFR o ALK e un punteggio della valutazione dello stato di salute (<i>Performance Status</i>, [PS]) secondo la scala del Gruppo orientale cooperativo di oncologia (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, [ECOG]) pari a 0 o 1. I partecipanti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante o neoadiuvante sono idonei purché la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante sia stata completata almeno 12 mesi prima dell'inizio del trattamento dello studio.</p>	

Il coinvolgimento dei partecipanti includerà screening, trattamento e follow-up. Lo screening, che non durerà più di 28 giorni, servirà per confermare l'idoneità e stabilire le caratteristiche della malattia prima dell'arruolamento e del trattamento. Circa 720 partecipanti saranno randomizzati in rapporto 4:4:1 rispettivamente ai Bracci A, B e C, come indicato di seguito:

- **Braccio A (ZIM+DOM + chemioterapia):** circa 320 partecipanti saranno randomizzati al Braccio A per ricevere ZIM 360 mg mediante infusione endovenosa (EV) più DOM 1200 mg tramite infusione EV con chemioterapia a base di doppietta di platino ogni 3 settimane (Q3W), il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni.
- **Braccio B (PEMBRO + chemioterapia):** circa 320 partecipanti saranno randomizzati al Braccio B per ricevere PEMBRO 200 mg mediante infusione EV con chemioterapia a base di doppietta di platino Q3W, il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni.
- **Braccio C (ZIM + chemioterapia):** circa 80 partecipanti saranno randomizzati al Braccio C per ricevere ZIM 360 mg mediante infusione EV con chemioterapia a base di doppietta di platino Q3W, il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni.

La randomizzazione sarà stratificata in base allo stato del ligando 1 della proteina di morte cellulare programmata (*Programmed cell Death Ligand 1*, [PD-L1]) al basale (punteggio di percentuale tumorale (*Tumor Proportion Score*, [TPS]) <50% vs ≥50%), all'istologia predominante (squamosa vs non squamosa) e alla regione geografica di arruolamento (Asia orientale vs Asia non orientale).

ZIM, DOM o PEMBRO saranno somministrati fino a progressione della malattia (come determinato dalla BICR secondo i criteri RECIST v1.1), tossicità intollerabili o per un massimo di 35 dosi.

Il regime chemioterapico sarà selezionato dallo sperimentatore in base all'istologia e somministrato durante i primi 4 cicli come segue:

Per l'istologia squamosa:

- carboplatino area sotto la curva (*Area Under the Curve*, [AUC]) 6 (dose massima 900 mg) EV Q3W + paclitaxel 200 mg/m² EV Q3W *oppure*
- carboplatino AUC 6 (dose massima 900 mg) EV Q3W + nab-paclitaxel 100 mg/m² il G1, G8 e G15 di ciascun ciclo di 21 giorni.

Per l'istologia non squamosa:

- carboplatino AUC 5 (dose massima 750 mg) EV Q3W + pemetrexed 500 mg/m² EV Q3W, *oppure*
- cisplatino 75 mg/m² EV Q3W + pemetrexed 500 mg/m² EV Q3W.

Dopo il completamento dei primi 4 cicli, i partecipanti con istologia non squamosa potranno continuare con il mantenimento a base di pemetrexed 500 mg/m² EV Q3W fino a progressione della malattia o tossicità intollerabili.

Gli endpoint primari doppi dello studio sono la PFS valutata mediante BICR e l'OS. I principali endpoint secondari sono l'ORR valutato mediante BICR e il tempo al primo peggioramento dei sintomi nel punteggio NSCLC-SAQ totale.

Il monitoraggio degli eventi avversi sarà continuo per tutta la durata dello studio e gli EA saranno classificati in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, [CTCAE]) v 5.0 del National Cancer Institute.

Il periodo di follow-up inizierà al completamento della visita di fine trattamento (*End Of Treatment*, [EOT]) (Sezione **Error! Reference source not found.**). Tutti i partecipanti saranno seguiti per la sopravvivenza fino a decesso, perdita al follow-up, ritiro del consenso o interruzione dello studio da parte dello sponsor.

Un Comitato per il monitoraggio dei dati esterno (*external Data Monitoring Committee*, [eDMC]) valuterà la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento dello studio su base continuativa, come indicato nello statuto del DMC. Per rilevare segnali di sicurezza potenzialmente precoci, la prima revisione dell'eDMC è programmata dopo un periodo di run-in di sicurezza, definito come l'intervallo di tempo in cui circa 20 partecipanti randomizzati nel Braccio A completano almeno 1 intero ciclo di studio.

Numero previsto di partecipanti: 720

Popolazione target: partecipanti con NSCLC metastatico senza alterazioni genomiche "actionable", che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico per la loro malattia metastatica. I partecipanti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante o neoadiuvante sono idonei purché la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante sia stata completata almeno 12 mesi prima dell'inizio del trattamento dello studio.

Durata dell'intervento: i partecipanti devono continuare il trattamento dello studio secondo il programma fino a PD (come determinato mediante BICR secondo RECIST v1.1), decesso, tossicità inaccettabile o soddisfacimento di un altro criterio di interruzione del trattamento. ZIM, DOM o PEMBRO saranno somministrati per un massimo di 35 dosi. La chemioterapia con doppietta di platino sarà somministrata per i primi 4 cicli. I partecipanti con istologia non squamosa potranno continuare con il mantenimento a base di pemetrexed fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Il trattamento oltre la PD iniziale confermata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1 sarà consentito purché vi sia evidenza di beneficio clinico valutato dallo sperimentatore e a condizione che il partecipante tolleri il trattamento dello studio. I seguenti criteri clinici devono essere soddisfatti affinché i partecipanti continuino a ricevere il trattamento oltre la progressione valutata dallo sperimentatore:

- assenza di sintomi e segni indicanti progressione clinicamente significativa della malattia;
- nessun declino della valutazione dello stato di salute;
- assenza di rapida progressione sintomatica della malattia che richieda un intervento medico urgente (ad es. versamento pleurico sintomatico, compressione del midollo spinale).

Prima che un partecipante continui il trattamento oltre la progressione confermata mediante BICR è richiesta la consultazione dello sponsor. Il partecipante deve fornire un consenso informato specifico separato per rimanere nello studio e continuare a essere monitorato secondo la tabella delle procedure dello studio (Tabella 1), comprese le valutazioni di diagnostica per immagini.

Tutti i partecipanti saranno seguiti per la sopravvivenza fino al soddisfacimento di almeno 1 dei criteri per l'interruzione dello studio.

Diagnosi e principali criteri di inclusione: Saranno idonei a questo studio soggetti di qualsiasi sesso, razza e gruppo etnico. I partecipanti devono soddisfare tutti i seguenti criteri di eleggibilità per essere idonei alla partecipazione a questo studio (non sarà consentita alcuna deroga all'idoneità dei partecipanti).

Criteri di inclusione:

- 1) Partecipanti dichiarati di sesso maschile alla nascita e partecipanti dichiarati di sesso femminile alla nascita, di età pari o superiore a 18 anni, in grado di comprendere e fornire il consenso informato scritto.
- 2) Aspettativa di vita ≥ 3 mesi.
- 3) NSCLC documentato mediante esame patologico che soddisfa entrambi i criteri indicati di seguito:
 - a) evidenza documentata di NSCLC allo stadio IV al momento dell'arruolamento (in base ai criteri AJCC, 8^a edizione);
 - b) documentazione di risultati negativi al test per le mutazioni nel recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e nella chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Nota: l'analisi tumorale per le mutazioni di EGFR o ALK è necessaria se lo stato non è noto (Sezione **Error! Reference source not found.**).
- 4) Assenza di alterazioni genomiche note nel proto-oncogene 1 ROS (ROS1), recettore tirosin-chinasico neurotrofico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, [NTRK]), proto-oncogene B-raf (BRAF), mutazioni del gene riarrangiato durante la trasfezione (*REarranged during Transfection*, [RET]) o altri oncogeni "actionable driver" con terapie approvate (alterazione genomica actionable). Il test non è necessario se lo stato è sconosciuto.
- 5) Fornire tessuto tumorale adeguato da sedi non irradiate prima della biopsia per valutare lo stato di PD-L1 prima della randomizzazione. Sono preferibili campioni fissati in formalina dopo che al partecipante è stata diagnosticata una malattia metastatica. Le biopsie ottenute prima della somministrazione della chemioterapia adiuvante/neoadiuvante saranno consentite qualora non fosse possibile una biopsia recente. Le biopsie ossee e gli aspirati con ago sottile non sono tessuti idonei. Se non è disponibile alcun tessuto, sarà necessario eseguire una nuova biopsia prima dell'arruolamento nello studio.
- 6) Non aver ricevuto un precedente trattamento sistemico per NSCLC metastatico. I partecipanti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante o neoadiuvante sono idonei purché la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante sia stata completata almeno 12 mesi prima dell'inizio del trattamento dello studio.
- 7) Malattia misurabile mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) secondo i criteri RECIST v1.1 in base alla valutazione dello sperimentatore (**Error! Reference source not found.** del protocollo dello studio). Le lesioni tumorali situate in un'area precedentemente irradiata sono considerate misurabili purché in tali lesioni sia stata dimostrata progressione.
- 8) Punteggio ECOG PS pari a 0 o 1.

9) Requisiti relativi alla funzione d'organo:

Funzione d'organo	Stato	Parametri
Conte ematologiche adeguate	Senza trasfusione o supporto con fattori di crescita entro 2 settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco dello studio	Emoglobina ≥ 9 g/dl, conta assoluta dei neutrofili (<i>Absolute Neutrophil Count</i> , [ANC]) $\geq 1.500/\text{mm}^3$ e piastrine $\geq 100.000/\mu\text{l}$
Funzionalità epatica adeguata		Bilirubina $\leq 1,5$ x limite superiore della norma (<i>Upper Limit of Normal</i> , [ULN]), aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5$ x ULN o ≤ 5 x ULN in presenza di metastasi epatiche note, e albumina sierica > 3 g/dl
Clearance della creatinina		Almeno 45 ml/min (60 ml/min per i partecipanti che ricevono cisplatino) come valutato mediante l'equazione di Cockcroft-Gault {Cockcroft 1976}

Clearance della creatinina stimata in ml/min, calcolata usando l'equazione di Cockcroft-Gault. Nei soggetti in sovrappeso od obesi (indice di massa corporea [IMC] ≥ 25), uso di parametri del peso corporeo alternativi, come il peso corporeo ideale per calcolare la clearance della creatinina, che può fornire una stima più accurata della funzionalità renale rispetto al peso corporeo totale.

10) I partecipanti dichiarati di sesso maschile alla nascita e i partecipanti dichiarati di sesso femminile alla nascita in età fertile e che hanno rapporti eterosessuali devono acconsentire all'utilizzo del/i metodo/i di contraccezione specificato/i dal protocollo, come descritto nell'**Error! Reference source not found.** del protocollo dello studio.

11) Disponibilità e capacità di attenersi ai requisiti e alle restrizioni del presente protocollo.

Criteri di esclusione:

I partecipanti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri di esclusione allo screening/Il Giorno -1 non sono idonei per essere arruolati in questo studio (non saranno offerte o consentite deroghe all'idoneità del paziente):

- 1) Tumore con istologia mista NSCLC e carcinoma polmonare a piccole cellule (*Small-Cell Lung Cancer*, [SCLC]).
- 2) Test di gravidanza sul siero positivo o partecipanti che allattano al seno o intendono allattare durante il periodo dello studio e per la durata richiesta dell'uso di contraccettivi dopo l'ultima dose del farmaco dello studio.
- 3) Precedente trattamento con qualsiasi anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o qualsiasi altro anticorpo diretto contro un checkpoint immunitario. I partecipanti che hanno ricevuto inibitori di PD-(L)1 nell'ambito del trattamento per NSCLC allo stadio iniziale, incluso il contesto neoadiuvante/adiuvante, non sono idonei.

- 4) Ipersensibilità nota verso il farmaco dello studio, i suoi metaboliti o l'eccipiente della formulazione.
- 5) Necessità di assumere una terapia, o precedente assunzione di una terapia, con qualsiasi farmaco proibito elencato nella Sezione **Error! Reference source not found.**
- 6) Presenza di una seconda neoplasia maligna attiva al momento attuale oppure nei 3 anni precedenti l'arruolamento. È consentito l'arruolamento di partecipanti con anamnesi di neoplasia maligna che è stata completamente trattata e senza evidenza di tumore attivo da almeno 3 anni prima dell'arruolamento, o con tumori curati chirurgicamente a basso rischio di recidiva (per es. tumore della pelle diverso da melanoma, escissione completa confermata istologicamente di un carcinoma in situ o tumore simile).
- 7) Presenza di una malattia autoimmune attiva che ha richiesto un trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (ovvero, con l'uso di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressori). La terapia sostitutiva (per es. tiroxina, insulina o terapia sostitutiva fisiologica con corticosteroidi per insufficienza surrenalica o ipofisaria) non è considerata una forma di trattamento sistemico.
- 8) Assunzione attuale di steroidi sistemici cronici. Sarà consentito l'uso di steroidi per via topica, inalatoria, intra-nasale e intra-oculare.
- 9) Ritenzione significativa di liquidi nel terzo spazio (per es. ascite o versamento pleurico) non idonea al drenaggio ripetuto necessario.
- 10) Presenza di metastasi attive note del sistema nervoso centrale (SNC) e/o meningite carcinomatosa. I partecipanti con metastasi cerebrali precedentemente trattate possono partecipare, purché la loro malattia a carico del SNC risulti stabile da almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e tutti i sintomi neurologici siano tornati al basale, non presentino alcuna evidenza di metastasi cerebrali nuove o in accrescimento e non richiedano l'uso di steroidi per almeno 14 giorni prima dell'inizio del trattamento dello studio. Tutti i partecipanti con meningite carcinomatosa sono esclusi a prescindere dalla stabilità clinica.
- 11) Soddisfacimento di uno qualsiasi dei seguenti criteri per malattia cardiaca:
 - a) infarto miocardico o angina pectoris instabile nei 6 mesi precedenti l'arruolamento;
 - b) anamnesi di grave aritmia ventricolare (ovvero, tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare), blocco atrioventricolare di alto grado o altre aritmie cardiache che richiedono l'uso di farmaci antiaritmici (ad eccezione della fibrillazione atriale ben controllata con farmaci antiaritmici); anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT;
 - c) insufficienza cardiaca congestizia di classe III o superiore secondo la New York Heart Association (NYHA) o frazione di eiezione ventricolare sinistra nota inferiore al 40%.
- 12) Malattia infiammatoria intestinale cronica attiva (colite ulcerosa, malattia di Crohn) o perforazione gastrointestinale entro 6 mesi dall'arruolamento.
- 13) Anamnesi di infiammazione polmonare/malattia polmonare interstiziale (non infettiva) che abbia richiesto l'uso di steroidi o presenza attuale di infiammazione polmonare/malattia polmonare interstiziale.

- 14) Somministrazione di una radioterapia nelle 2 settimane precedenti la prima dose del trattamento dello studio o radioterapia polmonare >30 Gy entro 6 mesi dal primo trattamento dello studio. I partecipanti devono essersi ripresi a un grado ≤ 1 da tutte le tossicità correlate alle radiazioni, senza necessità di corticosteroidi, e non devono aver manifestato infiammazione polmonare da radiazioni.
- 15) Precedente trapianto allogenico di tessuto/organo solido.
- 16) Vaccinazione con virus vivo entro 30 giorni dall'inizio del trattamento programmato. Sono consentiti i vaccini contro l'influenza stagionale e la COVID-19 che non contengono virus vivi.
- 17) Infezione attiva che richiede trattamento (per es. antibiotici).
- 18) Anamnesi nota di infezione da HIV 1 o 2 con carica virale non controllata (ovvero, ≥ 200 copie/ml o conta dei linfociti T CD4+ <350 cellule/ μ l) o assunzione di farmaci che potrebbero interferire con il metabolismo dei farmaci dello studio. Non è necessario un test per l'HIV, a meno che non sia richiesto dalle autorità sanitarie locali.
- 19) Presenza di epatite B acuta nota, infezione cronica nota da epatite B con malattia attiva non trattata o infezione attiva nota da epatite C. Tra i partecipanti con anamnesi di infezione da HBV o HCV, i partecipanti con cariche virali rilevabili saranno esclusi. Non è necessario un test per le epatiti, a meno che non sia richiesto dalle autorità sanitarie locali.
- 20) Presenza di altre condizioni mediche o psichiatriche concomitanti che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbero confondere l'interpretazione dello studio o impedire lo svolgimento delle procedure dello studio e degli esami di follow-up.

Procedure dello studio/Frequenza: la tabella delle procedure dello studio e lo schema dello studio sono presentati rispettivamente nella Tabella 1 e nella Figura 1.

Prodotto sperimentale, dose e modalità di somministrazione:

Zimberelimab 360 mg sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni.

Domvanalimab 1.200 mg sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni.

Terapia di riferimento, dose e modalità di somministrazione:

Pembrolizumab 200 mg sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni.

Carboplatino AUC 5 (istologia non squamosa) o 6 (istologia squamosa) sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni per i primi 4 cicli di trattamento.

Cisplatino (solo istologia non squamosa) 75 mg/m² sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni per i primi 4 cicli di trattamento.

Nab-Paclitaxel (solo istologia squamosa) 100 mg/m² sarà somministrato mediante infusione EV nei Giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 21 giorni per i primi 4 cicli di trattamento.

Paclitaxel (solo istologia squamosa) 200 mg/m^2 sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni per i primi 4 cicli di trattamento.

Pemetrexed (solo istologia non squamosa) 500 mg/m^2 sarà somministrato mediante infusione EV il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabili.

Metodi statistici:

Serie di analisi

La serie di analisi intention-to-treat (ITT) includerà tutti i partecipanti randomizzati in base al gruppo di trattamento al quale un partecipante è randomizzato. Questa sarà la serie di analisi primaria per tutte le analisi di efficacia, salvo diversamente specificato nel piano di analisi statistica (*Statistical Analysis Plan*, [SAP]).

La serie di analisi di sicurezza includerà tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno 1 dose di qualsiasi farmaco in studio, con assegnazione del trattamento designata in base all'effettivo trattamento ricevuto. Questa sarà la serie di analisi primaria per tutte le analisi di sicurezza.

La serie di analisi farmacocinetica includerà tutti i partecipanti trattati con ZIM o DOM che dispongono di concentrazioni sieriche valutabili.

La serie di analisi di immunogenicità includerà tutti i partecipanti trattati con ZIM o DOM che dispongono di campioni di immunogenicità valutabili.

La serie di analisi dei biomarcatori includerà tutti i partecipanti che hanno ricevuto ZIM o DOM e dispongono di almeno 1 misurazione valutabile dei biomarcatori post-trattamento.

La serie di analisi della qualità della vita includerà tutti i partecipanti nella serie di analisi ITT che dispongono di una valutazione della QOL al basale e di almeno 1 valutazione della QOL post-basale.

Analisi ad interim

Sono previste due analisi ad interim dell'OS tra i Bracci A e B. La prima analisi ad interim dell'OS sarà condotta contemporaneamente all'analisi primaria della PFS quando saranno stati osservati circa 384 eventi di progressione della malattia valutati mediante BICR o si saranno verificati decessi tra i Gruppi A e B, il che si prevede avverrà circa 31 mesi dopo la randomizzazione del primo partecipante. Ipotizzando una perdita annuale del 2% al follow-up dello stato di sopravvivenza alla prima analisi ad interim dell'OS, si prevede che si verificheranno circa 234 decessi (52% della frazione di informazioni (*Information Fraction*, [IF])) nei Bracci A e B. La seconda analisi ad interim dell'OS sarà condotta quando si saranno verificati circa 357 decessi (80% dell'IF) nei Bracci A e B, il che si prevede avverrà circa 44 mesi dopo la randomizzazione del primo partecipante.

Analisi finale

Si prevede che l'analisi finale dell'OS sarà condotta circa 58 mesi dopo la randomizzazione del primo partecipante quando si saranno verificati circa 446 eventi di OS nei Bracci A e B. Sarà utilizzata l'implementazione di Lan DeMets della funzione di O'Brien Fleming per assegnare l'alfa in base al numero di eventi effettivamente osservati.

Al momento delle analisi programmate di PFS e OS per la verifica delle ipotesi tra i Bracci A e B, sarà condotta un'analisi esplorativa tra i Bracci A e C. Non sarà condotta alcuna verifica formale di ipotesi tra i Bracci A e C.

Analisi degli endpoint primari

L'analisi primaria degli endpoint primari di efficacia PFS (valutata mediante BICR) e OS sarà condotta utilizzando il test dei ranghi logaritmici stratificato in base allo stato di PD-L1 al basale (TPS <50% vs ≥50%), all'istologia predominante (non squamosa vs squamosa) e alla regione geografica di arruolamento (Asia orientale vs Asia non orientale), in base alla serie di analisi ITT nei Bracci A e B. Per stimare il rapporto di rischio (*Hazard Ratio*, [HR]) e il relativo intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95%, sarà utilizzato un modello di regressione di Cox stratificato in base ai fattori di stratificazione della randomizzazione.

Saranno presentate le stime di Kaplan-Meier della PFS mediana, la percentuale di partecipanti senza progressione ai momenti definiti milari di 3, 6, 12 e 18 mesi, l'OS mediana e la percentuale di partecipanti in vita ai momenti definiti di riferimento di 12, 18 e 24 mesi, insieme al numero di partecipanti che presentano eventi o che sono ancora a rischio a vari momenti definiti in base alla serie di analisi ITT. Sarà utilizzato il metodo Brookmeyer-Crowley per costruire l'IC al 95% per la PFS mediana e l'OS mediana. Saranno forniti grafici di Kaplan-Meier.

Analisi degli endpoint secondari

L'analisi dell'ORR valutato mediante BICR sarà condotta tra i Bracci A e B nella serie di analisi ITT. I partecipanti senza alcuna valutazione post-basale della malattia saranno considerati non responder. L'effetto del trattamento sull'ORR sarà testato utilizzando un test con punteggio riepilogativo ottenuto dagli intervalli di punteggio di Miettinen-Nurminen, corretto per i fattori di stratificazione della randomizzazione utilizzando pesi di strato a varianza inversa {Agresti 2013, Miettinen 1985}. Per ciascun gruppo di trattamento, l'IC al 95% sarà calcolato per l'ORR utilizzando una distribuzione binomiale esatta {Clopper 1934}.

Il punteggio NSCLC-SAQ totale è la somma di tutti e 5 i punteggi di dominio di tosse, dolore, dispnea, affaticamento e appetito e va da 0 a 20, con punteggi più elevati indicanti sintomi più gravi. In assenza di uno di essi, non viene calcolato un punteggio totale. L'analisi del tempo al primo peggioramento dei sintomi nel punteggio NSCLC-SAQ totale sarà condotta tra i partecipanti dei Bracci A e B utilizzando il test dei ranghi logaritmici stratificato per lo stato di PD-L1 al basale (TPS <50% vs ≥50%), l'istologia predominante (non squamosa vs squamosa) e la regione geografica di arruolamento (Asia orientale vs Asia non orientale) nella serie di analisi QOL che dispongono di un punteggio NSCLC-SAQ totale al basale e almeno 1 valutazione post-basale. Il peggioramento dei sintomi sarà definito sulla base della differenza minima di importanza clinica (*Minimal Clinically Importance Difference*, [MCID]) rispetto al basale, che sarà identificata utilizzando l'approccio prespecificato nel piano di analisi psicométrica.

Le stime di Kaplan-Meier della DOR mediana saranno presentate per i partecipanti con risposta confermata mediante BICR, insieme al corrispondente IC al 95% per gruppo di trattamento.

L'analisi esplorativa sarà condotta tra i Bracci A e C per l'ORR utilizzando metodi simili all'analisi primaria che confronta i Bracci A e B. Non sarà condotta alcuna verifica formale di ipotesi per confrontare i Bracci A e C.

Altre analisi esplorative saranno specificate nel SAP unitamente ai relativi dettagli.

Analisi di sicurezza

L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento (*treatment-emergent adverse events*, [TEAE]) sarà riassunta in tabelle per gruppo di trattamento. Saranno analizzate le variazioni rilevanti nei segni vitali e nei parametri clinici di laboratorio. Saranno riassunte per gruppo di trattamento anche informazioni relative alla somministrazione del farmaco dello studio e altre variabili di sicurezza.

Analisi farmacocinetiche

Ai pazienti che ricevono ZIM o DOMI saranno prelevati campioni di siero per l'analisi PK. Le concentrazioni farmacocinetiche di ZIM e DOM saranno riassunte per visita utilizzando statistiche descrittive.

Analisi di immunogenicità

Ai pazienti che ricevono ZIM o DOM saranno prelevati campioni di siero per l'analisi degli ADA. L'impatto dell'immunogenicità, se rilevato, sarà valutato in relazione alla PK e alle risposte cliniche (sicurezza, tollerabilità ed efficacia).

Analisi dei biomarcatori

Il livello basale, il livello assoluto e la variazione rispetto al livello basale nel tempo saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive per ciascun biomarcatore al momento definito di prelievo del campione per gruppo di trattamento, come appropriato. Potrebbero essere eseguite analisi esplorative per valutare l'associazione di ciascun biomarcatore, o combinazione di biomarcatori, con gli esiti clinici.

Determinazione delle dimensioni del campione

Gli endpoint primari doppi di questo studio sono la PFS (valutata mediante BICR) e l'OS. Circa 720 partecipanti saranno randomizzati in un rapporto 4:4:1 nei Gruppi di trattamento A, B e C (N = 320:320:80), con errore di tipo I globale controllato a un livello di significatività unilaterale di 0,025. Per gli endpoint primari doppi, il livello di significatività unilaterale è suddiviso tra PFS valutata mediante BICR con 0,0025 e OS con 0,0225.

L'analisi primaria della PFS rispetto ai Bracci A e B sarà condotta quando si saranno verificati circa 384 eventi di progressione della malattia valutata mediante BICR o decessi (60% su 640 partecipanti), consentendo una potenza del 90% di rifiutare l'ipotesi nulla per la PFS, ipotizzando una PFS mediana di 8,7 mesi nel Braccio B e 13,2 mesi nel Braccio A (ovvero, HR = 0,66), a un livello di significatività unilaterale di 0,0025.

Con 3 analisi programmate dell'OS, ipotizzando una OS mediana di 20,1 mesi nel Braccio B e 27,5 mesi nel Braccio A (ovvero, HR = 0,73), l'analisi finale dell'OS sarà condotta quando si saranno verificati circa 446 decessi (70% su 640 partecipanti) nel Braccio A e nel Braccio B. Se l'ipotesi nulla della PFS viene rifiutata, l'analisi finale dell'OS tra il Braccio A e il Braccio B sarà eseguita al livello di significatività unilaterale di 0,025 con una potenza del 91%; se l'ipotesi nulla della PFS non viene rifiutata, l'analisi finale dell'OS tra il Braccio A e il Braccio B sarà eseguita al livello di significatività unilaterale di 0,0225 con una potenza del 90%.

Correzioni per la molteplicità

Il tasso di errore di tipo I globale per l'efficacia primaria e i confronti dei principali endpoint secondari di efficacia tra i gruppi di trattamento A e B saranno controllati al livello di significatività unilaterale di 0,025 utilizzando l'approccio grafico di Maurer e Bretz {Maurer 2013}. Per gli endpoint primari doppi, l'alfa unilaterale è suddiviso tra PFS valutata mediante BICR con 0,0025 e OS con 0,0225.

Le analisi multiple dell'OS sono descritte nelle sezioni Analisi ad interim e Analisi finale di cui sopra.

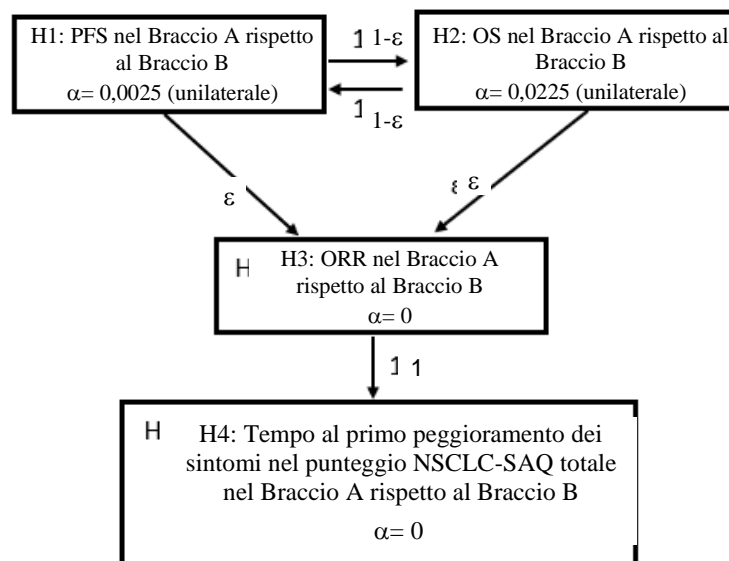
Se l'ipotesi nulla viene rifiutata per la PFS valutata mediante BICR, il test dell'OS sarà eseguito al livello di significatività unilaterale di 0,025.

Se l'ipotesi nulla non viene rifiutata per la PFS valutata mediante BICR, il test dell'OS sarà condotto a un livello di significatività unilaterale di 0,0225. Se l'ipotesi nulla viene rifiutata per l'OS all'analisi ad interim o all'analisi finale, l'ipotesi per la PFS sarà verificata nuovamente a un livello di significatività unilaterale di 0,025 sulla base dei dati di PFS all'analisi primaria della PFS.

Solo se le ipotesi nulle sia per la PFS valutata mediante BICR sia per l'OS saranno rifiutate in occasione di qualsiasi analisi programmata, le ipotesi nulle per gli endpoint secondari principali saranno verificate in maniera sequenziale sulla base di un test di superiorità, utilizzando il cut-off dei dati al momento dell'analisi primaria della PFS tra i Bracci A e B al livello di significatività unilaterale di 0,025:

- Punto 1: ORR del Braccio A rispetto al Braccio B
- Punto 2: Tempo al primo peggioramento dei sintomi nel punteggio NSCLC-SAQ totale del Braccio A rispetto al Braccio B

Il piano di controllo dell'errore di tipo I in questo studio è illustrato nel seguente diagramma:

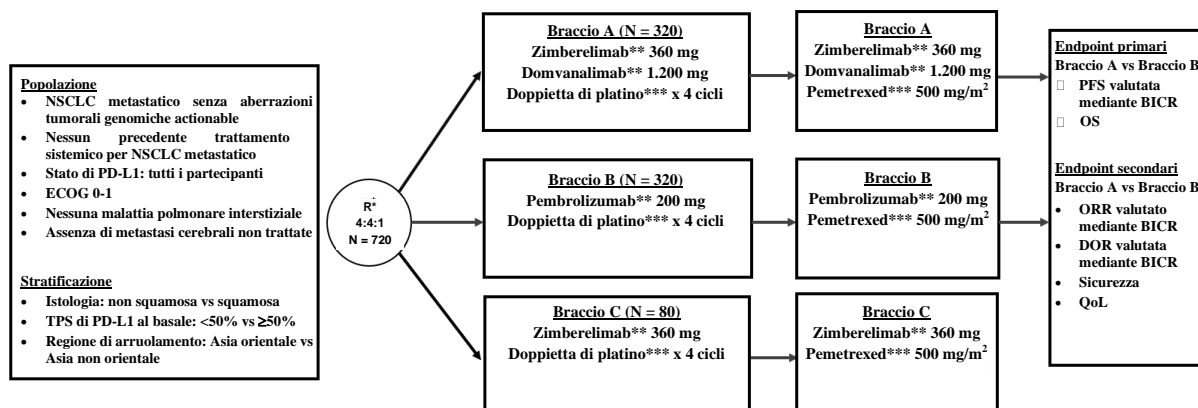


Nota: ϵ è un peso di transizione infinitesimale.

Lo studio sarà condotto in conformità alle linee guida di Buona pratica clinica, anche per quanto concerne l'archiviazione dei documenti essenziali.

SCHEMA DELLO STUDIO

Figura 1. Schema dello studio



AUC = area sotto la curva; BICR = revisione centrale indipendente in cieco; DOR = durata della risposta; ECOG = Gruppo cooperativo orientale di oncologia; eDMC = Comitato per il monitoraggio dei dati esterno; NSCLC = tumore polmonare non a piccole cellule; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza complessiva; PD-L1 = ligando 1 della proteina di morte cellulare programmata; PFS = sopravvivenza libera da progressione; Q3W = ogni 3 settimane; QOL = qualità della vita; QW = una volta alla settimana; R = randomizzazione; TPS = punteggio di percentuale tumorale

* La prima revisione dell'eDMC è programmata dopo un periodo di run-in di sicurezza, definito come l'intervallo di tempo in cui circa 20 partecipanti randomizzati nel Braccio A completano almeno 1 intero ciclo di studio.

** Zimberelimab, domvanalimab e pembrolizumab vengono somministrati Q3W per un massimo di 35 dosi.

*** La scelta della chemioterapia dipende dall'istologia. I partecipanti con istologia non squamosa riceveranno cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 con pemetrexed 500 mg/m² Q3W. I soggetti con istologia squamosa riceveranno carboplatino AUC 6 Q3W con paclitaxel 200 mg/m² Q3W o nab-paclitaxel 100 mg/m² QW. Per i partecipanti con istologia non squamosa, pemetrexed 500 mg/m² Q3W continuerà a essere somministrato dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione fino a PD o tossicità intollerabili.

TABELLA DELLE PROCEDURE DELLO STUDIO

Tabella 1. Tabella delle procedure dello studio

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Ciclo (finestra)			G1	G8	G15	G1				
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)						30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	Note
			3	3	3	3	7	7	7	
Procedure amministrative										
Consenso informato scritto	X									
Criteri di eleggibilità		X								
Revisione dell'anamnesi medica e dei dati demografici		X								
Revisione dei farmaci precedenti		X								
Dettagli sulla malattia tumorale e trattamento precedente		X								
Randomizzazione			X							La randomizzazione deve avvenire il C1G1 o nei 3 giorni precedenti la somministrazione.

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Ciclo (finestra)										
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)	G1	G8	G15	G1		30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	Note
			3	3	3	3	7	7	7	
Procedure/Valutazioni cliniche										
Esame obiettivo completo		X								
Esame obiettivo mirato			X			X	X	X		L'esame del C1G1 non è necessario se è stato eseguito un esame obiettivo completo nei 3 giorni precedenti la somministrazione del farmaco dello studio.
Farmaci concomitanti			Per l'intera durata dello studio							
Segni vitali, altezza, peso		X	X	X ^b	X ^b	X	X	X		Altezza richiesta solo allo screening.
Valutazione dello stato di salute secondo ECOG		X	X			X	X	X		
ECG a 12 derivazioni		X	Come clinicamente indicato							

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	Note
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Ciclo (finestra)			G1	G8	G15	G1				
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)						30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	
			3	3	3	3	7	7	7	
Valutazioni di diagnostica per immagini/efficacia										
Diagnostica per immagini e valutazioni del tumore (TC/RM) ^c		X	Dopo la randomizzazione, la diagnostica per immagini viene eseguita alla Settimana 6 e alla Settimana 12, quindi Q9W fino alla Settimana 57 e, successivamente, Q12W fino a PD confermata mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1 o all'inizio della successiva terapia antitumorale. Le finestre temporali per le scansioni di diagnostica per immagini sono di ± 7 giorni.						Il programma di diagnostica per immagini si basa su giorni di calendario.	
Scintigrafia ossea, RM ossea o scansione 18F-FDG PET ^d		X	Come clinicamente indicato						In caso di metastasi ossee note o sospette.	
RM cerebrale		X	Come clinicamente indicato							
Valutazioni di sicurezza										
Revisione degli eventi avversi		X	Raccogliere tutti gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi seri (SAE) secondo la finestra di segnalazione							
Procedure/Valutazioni di laboratorio										
Ematologia		X	X ^e	X ^b	X ^b	X	X	X		Error! Reference source not found.
Ematochimica		X	X ^e			X	X	X		Error! Reference source not found.
Coagulazione ^f		X								Error! Reference source not found.

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	Note
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)	G1	G8	G15	G1		30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	
			3	3	3	3	7	7	7	
Analisi delle urine		X	X ^e			X	X	X		Error! Reference source not found.
Funzione endocrina		X	X ^e			X				Misurare TSH, T3 totale, T4 libero solo il Giorno 1 dei cicli dispari.
FSH sierico ^g		X								
Test di gravidanza sulle urine o sul siero ^h		X	X ^e			X	X	X		Per le partecipanti di sesso femminile in età fertile.
Tessuto tumorale ⁱ		X								Lo stato di PD-L1 deve essere confermato dal laboratorio centrale prima della randomizzazione.
Citochine (plasma e siero)			X	X						I prelievi del C1G1 e C2G1 sono pre-dose; quello del C2G1 è il prelievo finale.
ctDNA (sangue intero)			X			X	X			I campioni pre-dose devono essere prelevati al C1G1, C3G1, C6G1 e all'EOT.

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Ciclo (finestra)			G1	G8	G15	G1				
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)	G1	G8	G15	G1		30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	Note
			3	3	3	3	7	7	7	
Campione genomico opzionale ^j			X							
Campioni per PK			X			X (solo Cicli 8, 12, 18, 24 e 30)	X			Solo Bracci A e C Fare riferimento alla Error! Reference source not found. per il programma dettagliato dei prelievi di campioni
Immunogenicità			X			X (solo Cicli 8, 12, 18, 24 e 30)	X			Solo Bracci A e C Fare riferimento alla Error! Reference source not found. per il programma dettagliato dei prelievi di campioni
Altre valutazioni										
Qualità della vita ^k			X			X	X	X		Prima di tutte le altre procedure. Sezione Error! Reference source not found.
Follow-up della sopravvivenza									X	

Fase	Pretrattamento		Trattamento				EOT ^a	Follow-up di sicurezza ^a	Follow-up di sopravvivenza	Note
	Pre-screening	Screening	Da C1 a C4			C5 e successivi				
Ciclo (finestra)			G1	G8	G15	G1				
Finestre temporali ± giorni		(Giorni da -28 a -1)						30 giorni dopo l'ultima dose	Ogni 12 settimane	
			3	3	3	3	7	7	7	
Terapia antitumorale successiva									X	Sezione Error! Reference source not found.
Somministrazione del farmaco in studio in base all'assegnazione del gruppo di trattamento (Sezioni Error! Reference source not found. e Error! Reference source not found.)										
Zimberelimab 360 mg EV			X			X				Massimo 35 dosi
Domvanalimab 1200 mg EV			X			X				Massimo 35 dosi
Pembrolizumab 200 mg EV			X			X				Massimo 35 dosi
Carboplatino (AUC 6 o AUC 5) o cisplatino 75 mg/m ²			X							Massimo 4 cicli
Pemetrexed 500 mg/m ²			X			X				Continuare fino a PD o tossicità inaccettabile
Nab-Paclitaxel 100 mg/m ²			X	X	X					Massimo 4 cicli
Paclitaxel 200 mg/m ²			X							Massimo 4 cicli

ADA = anticorpi antifarmaco; AUC = area sotto la curva; CR = risposta completa; ctDNA (*circulating tumor DNA*) = DNA tumorale circolante; ECG = elettrocardiogramma; ECOG = Gruppo cooperativo orientale di oncologia; EOT = fine trattamento; FDG = F-fluorodesossiglucosio; FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) = ormone follicolo-stimolante; INR (*International Normalized Ratio*) = rapporto internazionale normalizzato; PET (*Positron Emission Tomography*) = tomografia ad emissione di positroni; PR = risposta parziale; PT (*Prothrombin Time*) = test del tempo di protrombina; PTT (*Partial Thromboplastin Time*) = tempo di tromboplastina parziale; RM = risonanza magnetica; T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) = ormone tireostimolante; TC = tomografia computerizzata; TPS = punteggio di percentuale tumorale.

- a La visita EOT sarà condotta entro 7 giorni dopo l'interruzione di tutti i trattamenti dello studio. La visita di follow-up di sicurezza avrà luogo 30 giorni (± 7 giorni) dopo l'ultima dose dello studio. Nei casi in cui la visita EOT abbia luogo ≥ 30 giorni dopo l'ultima dose dello studio, potrebbe non essere necessario eseguire una visita di follow-up di sicurezza separata.
- b I test del Giorno 8 e del Giorno 15 sono applicabili ai partecipanti che ricevono solo nab-paclitaxel.
- c Tutti i partecipanti devono sottoporsi a scansioni TC o RM con mezzo di contrasto EV (a meno che l'uso del mezzo di contrasto non sia controindicato dal punto di vista medico) di torace, addome, pelvi e qualsiasi altro sito di malattia coinvolto allo screening, alla Settimana 6 e alla Settimana 12 dalla data della randomizzazione, quindi ogni 9 settimane fino alla Settimana 57 e, successivamente, ogni 12 settimane fino al verificarsi di PD radiologica confermata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1 o all'inizio della successiva terapia antitumorale. Allo screening è richiesta una RM cerebrale. Per ogni partecipante, deve essere utilizzata la stessa tecnica di diagnostica per immagini per tutta la durata dello studio. La progressione clinica che porta all'interruzione del partecipante deve essere documentata mediante TC o RM, se clinicamente fattibile. I partecipanti che interrompono il trattamento a causa di tossicità o per qualsiasi motivo diverso dalla progressione obiettiva continueranno a sottoporsi a valutazioni radiologiche della risposta secondo il programma richiesto dal protocollo fino a PD confermata mediante BICR o all'inizio della successiva terapia antitumorale. Per i partecipanti con evidenza di CR e PR, deve essere eseguita una scansione di conferma almeno 4 settimane dopo la documentazione iniziale della risposta o alla successiva valutazione programmata. Ulteriori scansioni TC o RM possono essere eseguite a discrezione dello sperimentatore per valutare lo stato della malattia ove clinicamente indicato. Questi risultati devono essere registrati. Tutte le immagini e i referti radiologici per lo screening, la risposta e la progressione saranno forniti al fornitore di servizi centralizzati per diagnostica per immagini e conservati per una potenziale ulteriore revisione.
- d Se un partecipante presenta metastasi ossea nota o sospetta, sarà eseguita una scintigrafia ossea (scintigrafia con polifosfonato di tecnecio-99m, RM ossea del corpo intero o PET con 18F-NaF/FDG) per valutare le metastasi ossee entro 6 settimane prima della randomizzazione (sono accettabili scansioni storiche). Nei partecipanti le cui scansioni TC/RM del corpo indicano che è stata raggiunta la CR, sarà necessaria una scintigrafia ossea o una scansione PET con 18F-NaF/FDG alla conferma della CR per escludere la presenza di nuove metastasi ossee o se clinicamente indicato, e ciò dovrà avere luogo entro 1 settimana, ma non oltre 2 settimane, dopo una CR valutata dallo sperimentatore. Per ogni partecipante, la stessa tecnica di diagnostica per immagini impiegata allo screening dovrà essere usata per tutta la durata dello studio al fine di garantire la comparabilità. Le lesioni rilevate alle scintigrafie ossee devono essere monitorate mediante diagnostica per immagini trasversale. Tutte le immagini e i referti radiologici per lo screening, la risposta e la progressione saranno forniti al fornitore di servizi centralizzati per diagnostica per immagini e conservati per una potenziale ulteriore revisione.
- e Il test del CIG1 non deve essere eseguito se il test di screening è stato eseguito nei 3 giorni precedenti la somministrazione del trattamento dello studio.
- f I test PT/INR e PTT/aPTT saranno condotti allo screening e come clinicamente indicato.
- g Il test dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) è richiesto per le partecipanti dichiarate di sesso femminile alla nascita, di età inferiore a 54 anni, che non utilizzano un metodo di contraccezione ormonale e che non presentano mestruazioni da almeno 12 mesi ma non dispongono della documentazione di insufficienza ormonale ovarica.
- h Un test di gravidanza sul siero deve essere eseguito allo screening e prima della somministrazione al CIG1. Il Giorno 1 di ogni ciclo successivo dovrà essere eseguito un test di gravidanza sul riego o sulle urine. I test di gravidanza post-trattamento continueranno a essere eseguiti mensilmente dall'ultima dose dello studio fino alla fine del periodo di contraccezione richiesto, come discusso nell'**Error! Reference source not found.** I test durante il periodo post-trattamento possono essere eseguiti a casa e il risultato può essere autoriferito dalla partecipante.
- i Il tessuto tumorale è necessario per la valutazione dello stato di PD-L1 da parte del laboratorio centrale ai fini della stratificazione alla randomizzazione. L'analisi del tessuto tumorale è necessaria anche se lo stato di EGFR o ALK non è noto. Il tessuto tumorale d'archivio (bloccetto fissato in formalina e incluso in paraffina [*Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded*, FFPE]) raccolto preferibilmente entro 12 mesi prima della somministrazione iniziale (CIG1), o i campioni di tessuto tumorale provenienti da una biopsia con ago a scatto o escissionale valutabile eseguita di recente, devono essere ottenuti dal laboratorio centrale dello sponsor per il calcolo del TPS di PD-L1 prima della randomizzazione. Se i blocchetti di tessuto tumorale non sono disponibili, dovranno essere presentati vetrini di tessuto non colorato appena sezionato. I dettagli sono forniti nel manuale di laboratorio.
- j Campione facoltativo. Se non ottenuto il Giorno 1, può essere prelevato in qualsiasi momento durante lo studio (dopo la randomizzazione).

- k Le valutazioni della QOL saranno condotte prima che abbiano luogo altre procedure dello studio, inclusa la somministrazione del farmaco dello studio. Il questionario Impressione globale del paziente sul cambiamento non sarà somministrato il C1G1.