

<b>Titolo dello studio</b>	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Pembrolizumab (MK-3475) in combinazione con Lenvatinib (E7080 / MK-7902) versus Pembrolizumab e Placebo come trattamento di prima linea per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti non eleggibili al cisplatino, il cui tumore esprime PD-L1, e in pazienti non eleggibili a qualsiasi altra chemioterapia contenente platino, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (LEAP-011).
<b>Numero di protocollo</b>	MK7902-011
<b>Fase clinica</b>	3
<b>Obiettivi</b>	<p><b>Obiettivo primario (e ipotesi):</b></p> <p>Confrontare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi versione 1.1 (RECIST 1.1) mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR).</p> <p>Ipotesi 1: pembrolizumab + lenvatinib è superiore a pembrolizumab + placebo in termini di PFS secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>Confrontare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di sopravvivenza complessiva (OS).</p> <p>Ipotesi 2: pembrolizumab + lenvatinib è superiore a pembrolizumab + placebo in termini di OS.</p> <p><b>Obiettivi secondari (e ipotesi):</b></p> <p>Confrontare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>Ipotesi 3: pembrolizumab + lenvatinib è superiore a pembrolizumab + placebo in termini di ORR secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>Valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo.</p> <p>Valutare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di durata della risposta (DOR) secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>Valutare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di tasso di controllo della malattia (DCR) secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>Valutare le variazioni negli esiti riferiti dal paziente (PRO) rispetto al basale e valutare il tempo al peggioramento (TTD) mediante il questionario per misurare la qualità della vita dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento dei tumori (EORTC) a 30 voci (QLQ-C30) relativo allo stato di salute globale e alla qualità della vita (QoL).</p> <p><b>Obiettivi esplorativi:</b></p> <p>Identificare i biomarcatori molecolari (genomici, metabolici o proteomici) potenzialmente indicativi di risposta/resistenza clinica, sicurezza e/o meccanismo d'azione di pembrolizumab e lenvatinib in tutti i soggetti.</p> <p>Valutare la farmacocinetica (PK) di lenvatinib somministrato in concomitanza con pembrolizumab.</p> <p>Confrontare pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di PFS secondo i criteri iRECIST 1.1 (RECIST 1.1 modificati per le immunoterapie) mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR).</p>

	<p>Valutare le variazioni nei PRO rispetto al basale utilizzando i seguenti strumenti:                      - EORTC QLQ-C30                      - Questionario europeo sulla qualità della vita a cinque dimensioni e cinque livelli (EuroQoL [EQ]-5D-5L).</p>																																																
<p><b>Trattamenti</b></p>	<p><b>Trattamenti sperimentali:</b></p> <table border="1" data-bbox="352 409 1466 741"> <thead> <tr> <th>Nome del braccio</th> <th>Tipo del braccio</th> <th>Nome del trattamento</th> <th>Tipo</th> <th>Forma di dosaggio</th> <th>Concentrazione/i per dose unitaria</th> <th>Livello/i di dosaggio</th> <th>Via di somministrazione</th> <th>Periodo di trattamento</th> <th>Utilizzo</th> <th>IMP/NIMP</th> <th>Provenienza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Braccio 1 e 2</td> <td>Sperimentale</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>Biologico/Vaccino</td> <td>Soluzione per infusione</td> <td>25 mg/ml</td> <td>200 mg</td> <td>Infusione EV</td> <td>Q3W</td> <td>Trattamento di base</td> <td>IMP</td> <td>Centrale</td> </tr> <tr> <td>Braccio 1</td> <td>Sperimentale</td> <td>Lenvatinib</td> <td>Farmaco</td> <td>Capsula</td> <td>10 mg (4 mg<sup>a</sup>)</td> <td>20 mg</td> <td>Orale</td> <td>QD</td> <td>Sperimentale</td> <td>IMP</td> <td>Centrale</td> </tr> <tr> <td>Braccio 2</td> <td>Comparatore placebo</td> <td>Placebo</td> <td>Farmaco</td> <td>Capsula</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>Orale</td> <td>QD</td> <td>Placebo</td> <td>IMP</td> <td>Centrale</td> </tr> </tbody> </table> <p>La definizione di prodotto medicinale sperimentale (<i>Investigational Medicinal Product</i>, IMP) e prodotto medicinale non sperimentale (<i>Non-Investigational Medicinal Product</i>, NIMP) è basata sulle indicazioni fornite dalla Commissione europea. La definizione di IMP/NIMP può presentare differenze a livello regionale e/o nazionale. In queste circostanze, vige la legislazione locale.                      Abbreviazioni: EV = endovenoso; NA = non applicabile; Q3W = ogni 3 settimane; QD = una volta al giorno.  <sup>a</sup> Le capsule da 4 mg vengono fornite per le successive riduzioni della dose di lenvatinib, secondo necessità, come descritto nella Sezione 6.6.2 del protocollo.</p>	Nome del braccio	Tipo del braccio	Nome del trattamento	Tipo	Forma di dosaggio	Concentrazione/i per dose unitaria	Livello/i di dosaggio	Via di somministrazione	Periodo di trattamento	Utilizzo	IMP/NIMP	Provenienza	Braccio 1 e 2	Sperimentale	Pembrolizumab	Biologico/Vaccino	Soluzione per infusione	25 mg/ml	200 mg	Infusione EV	Q3W	Trattamento di base	IMP	Centrale	Braccio 1	Sperimentale	Lenvatinib	Farmaco	Capsula	10 mg (4 mg <sup>a</sup> )	20 mg	Orale	QD	Sperimentale	IMP	Centrale	Braccio 2	Comparatore placebo	Placebo	Farmaco	Capsula	NA	NA	Orale	QD	Placebo	IMP	Centrale
Nome del braccio	Tipo del braccio	Nome del trattamento	Tipo	Forma di dosaggio	Concentrazione/i per dose unitaria	Livello/i di dosaggio	Via di somministrazione	Periodo di trattamento	Utilizzo	IMP/NIMP	Provenienza																																						
Braccio 1 e 2	Sperimentale	Pembrolizumab	Biologico/Vaccino	Soluzione per infusione	25 mg/ml	200 mg	Infusione EV	Q3W	Trattamento di base	IMP	Centrale																																						
Braccio 1	Sperimentale	Lenvatinib	Farmaco	Capsula	10 mg (4 mg <sup>a</sup> )	20 mg	Orale	QD	Sperimentale	IMP	Centrale																																						
Braccio 2	Comparatore placebo	Placebo	Farmaco	Capsula	NA	NA	Orale	QD	Placebo	IMP	Centrale																																						
<p><b>Disegno dello studio</b></p>	<p>Questo è uno studio randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico, in doppio cieco su pembrolizumab + lenvatinib in soggetti non idonei al cisplatino, i cui tumori esprimano PD-L1 (CPS ≥10), e soggetti non idonei a qualsiasi chemioterapia contenente platino, con CU avanzato/non resecabile o metastatico. Questo studio di fase 3 verrà condotto su soggetti con malattia misurabile che abbiano fornito tessuto tumorale (biopsia tumorale d'archivio o nuova, con campione incluso in paraffina e fissato in formalina [FFPE]) per la determinazione dell'espressione di PD-L1, come valutato mediante pharmDx diagnostico IHC 22C3 presso il laboratorio centrale. I soggetti verranno randomizzati 1:1 al braccio 1 (pembrolizumab + lenvatinib) o al braccio 2 (pembrolizumab + placebo).</p> <p>Il disegno dello studio è illustrato in Figura 1 (Trattamento iniziale) e in Figura 2 (secondo corso).</p> <p>Verranno arruolati circa 694 soggetti. I fattori di stratificazione di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ineleggibilità a qualsiasi chemioterapia contenente platino, PD-L1 CPS ≥10, ECOG PS 2</li> <li>- Ineleggibilità a qualsiasi chemioterapia contenente platino, PD-L1 CPS &lt;10, ECOG PS 2</li> <li>- Ineleggibilità al cisplatino, PD-L1 CPS ≥10, ECOG PS 2</li> <li>- Ineleggibilità al cisplatino, PD-L1 CPS ≥10, ECOG PS 0 o 1.</li> </ul> <p>La percentuale di soggetti con ECOG PS 2 sarà limitata a circa il 50% della popolazione totale di soggetti.</p> <p>Le valutazioni diagnostiche per immagini includono TC/RMI del torace, addome e pelvi e scintigrafia ossea al basale, ripetute in base al risultato iniziale o ai sintomi.</p> <p>I soggetti che interrompono il trattamento per motivi diversi dalla progressione radiologica della malattia saranno sottoposti a diagnostica per immagini post-trattamento di follow-up per verificare lo stato della malattia fino a quando la progressione della malattia sarà documentata radiologicamente secondo i criteri RECIST 1.1 e verificata mediante BICR, inizieranno un trattamento antitumorale non correlato allo studio, ritireranno il consenso o saranno dichiarati persi al follow-up.</p> <p>Durante il trattamento iniziale, i soggetti che hanno ricevuto il trattamento dello studio per ≥24 settimane (8 cicli) e che ottengono una risposta completa (RC) possono valutare l'interruzione del trattamento con pembrolizumab. Se viene raggiunta una RC confermata secondo i criteri RECIST 1.1 dopo almeno 24 settimane, i soggetti devono ricevere pembrolizumab per almeno 2 cicli aggiuntivi dopo la prima documentazione di RC.</p> <p>Tutti gli esami di diagnostica per immagini eseguiti durante lo studio verranno inviati all'organizzazione di ricerca a contratto per l'imaging (iCRO) per la revisione BICR, che valuterà le immagini secondo i criteri RECIST 1.</p> <p>(Sezione 4.2.1.1.1 del protocollo) per la determinazione di PFS e OR. Le immagini iniziali del tumore che mostrano la PD valutata dal centro devono essere immediatamente inviate per la verifica mediante BICR prima dell'interruzione del trattamento dello studio.</p> <p>Le decisioni basate sul trattamento possono utilizzare i criteri RECIST valutati dal centro per le immunoterapie (iRECIST) come descritto di seguito, per consentire ai soggetti con PD</p>																																																

	<p>inizialmente valutata dal centro di continuare il trattamento dello studio fino a conferma della PD da parte del centro dopo 4-8 settimane.</p> <p>Il monitoraggio degli eventi avversi (EA) continuerà per tutta la durata dello studio. Gli EA verranno classificati in termini di gravità secondo le linee guida definite nei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) dell'Istituto nazionale per i tumori (NCI), versione 4.0. Il trattamento con pembrolizumab continuerà per un massimo di 35 cicli o fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo). La somministrazione di lenvatinib o placebo può proseguire oltre i 35 cicli, fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo).</p> <p>I soggetti che interrompono il trattamento con pembrolizumab dopo avere ricevuto 35 somministrazioni di pembrolizumab o i soggetti che hanno ricevuto il trattamento dello studio per almeno 24 settimane, ottengono una conferma di RC e interrompono il trattamento dello studio possono essere idonei ad un massimo di 17 cicli aggiuntivi (circa 1 anno) di pembrolizumab in caso di PD verificata mediante BICR. Questo nuovo trattamento rientra nella fase del secondo corso ed è disponibile solo se lo studio rimane aperto e il soggetto soddisfa i criteri indicati nella Sezione 8.12.3 del protocollo. La decisione di continuare il trattamento con lenvatinib o il placebo durante la fase del secondo corso di trattamento sarà a discrezione dello sperimentatore. Se questo trattamento prosegue, i soggetti verranno nuovamente trattati con lo stesso livello di dosaggio e frequenza corrispondenti all'ultima combinazione ricevuta di pembrolizumab e lenvatinib o placebo. Il trattamento del soggetto non sarà in aperto durante la fase del secondo corso.</p> <p>Durante il trattamento iniziale e la fase del secondo corso, se pembrolizumab viene interrotto a causa di tossicità, la somministrazione di lenvatinib o placebo in monoterapia potrà continuare a discrezione del medico, in base ai benefici derivanti dal proseguimento della terapia orale mirata al VEGFR. Se la somministrazione di lenvatinib o placebo viene interrotta durante il trattamento iniziale o la fase del secondo corso, il trattamento con pembrolizumab può continuare. Pembrolizumab verrà somministrato per un massimo di 35 cicli durante il trattamento iniziale e 17 cicli durante la fase del secondo corso.</p> <p>Lo studio non prevede il <i>crossover</i> del trattamento.</p> <p>Lo studio verrà condotto in conformità alle norme della buona pratica clinica (GCP).</p> <p>Un comitato esterno di monitoraggio dei dati (DMC) fungerà da revisore principale dei risultati delle analisi di efficacia e sicurezza e fornirà raccomandazioni in merito all'interruzione dello studio o a modifiche del protocollo al comitato di supervisione esecutivo (EOC). Se il DMC raccomanda modifiche al disegno del protocollo o l'interruzione dello studio, l'EOC (e potenzialmente altro personale selezionato dello sponsor) potranno visionare i risultati in aperto a livello di trattamento al fine di mettere in atto tali raccomandazioni. La misura in cui tali individui potranno conoscere i risultati delle analisi sarà documentata dall'esperto in statistica non in cieco. Ulteriori dettagli logistici verranno forniti nel documento <i>DMC Charter</i>.</p> <p><i>Il disegno della sperimentazione è riportato in appendice II.</i></p>
<p><b>Popolazione</b></p>	<p><b><u>Criteri di inclusione:</u></b></p> <p>Per essere idoneo all'inclusione in questo studio, il soggetto deve:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presentare una diagnosi istologicamente o citologicamente confermata di carcinoma uroteliale avanzato/non resecabile (inoperabile) o metastatico a carico di pelvi renale, uretere (tratto urinario superiore), vescica o uretra. È consentita sia l'istologia a cellule transizionali che l'istologia mista a cellule transizionali/non transizionali, tuttavia il carcinoma a cellule transizionali deve rappresentare l'istologia predominante.</li> <li>2. Presentare almeno 1 lesione target misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 valutata dallo sperimentatore/radiologo locale del centro, in base ai seguenti criteri: 1) lesione linfonodale (LN) con asse minore <math>\geq 15</math> mm; 2) lesione non nodale con diametro maggiore <math>\geq 10</math> mm; 3) lesione idonea a ripetizione della misurazione con imaging TC/RMI. Le lesioni situate in un'area precedentemente irradiata sono considerate misurabili se ne è stata dimostrata la progressione.</li> <li>3. Avere fornito un campione di tessuto tumorale d'archivio o una biopsia incisionale o escissionale ottenuta di recente da una lesione tumorale non precedentemente irradiata e adeguata per la valutazione di PD-L1. I campioni di tessuto in blocchi fissati in formalina e inclusi in paraffina sono preferibili ai vetrini. Le biopsie ottenute ex-novo sono preferibili rispetto al tessuto archiviato. Lo stato di PD-L1 (CPS <math>\geq 10</math> o <math>&lt; 10</math>) deve essere ottenuto dal</li> </ol>

laboratorio centrale durante il periodo di screening prima dell'arruolamento.

- Nota: in caso di invio di vetrini non colorati, i vetrini di nuova acquisizione devono essere inviati al laboratorio per gli esami entro 14 giorni dalla data dell'incisione (i dettagli relativi all'invio del tumore sono contenuti nel manuale delle procedure).
- Nota: se lo stato di PD-L1 non è valutabile (ad es. tessuto di quantità insufficiente o di scarsa qualità, tale da rendere impossibile la valutazione dello stato di PD-L1), il soggetto verrà escluso.

4. Avere ricevuto nessuna precedente chemioterapia sistemica per UC avanzato o metastatico, con le seguenti eccezioni:

- è consentita la chemioterapia neoadiuvante a base di platino per il trattamento del tumore della vescica muscolo-invasivo, con recidiva >12 mesi dal completamento della terapia.
- È consentita la chemioterapia adiuvante a base di platino in seguito a cistectomia radicale, con recidiva >12 mesi dal completamento della terapia.

Nota: la chemioterapia a basso dosaggio (ad es. basso dosaggio di cisplatino, cisplatino più 5-FU, mitomicina più 5-FU o cisplatino più paclitaxel) somministrata in concomitanza con la radioterapia nella sede del tumore primario con intento curativo del tumore della vescica muscolo-invasivo non è considerata una terapia sistemica. In contesto clinico, la chemioterapia viene somministrata con il solo scopo di sensibilizzare il tumore alla radioterapia locale e non viene somministrata a dosi aventi una qualsiasi efficacia sistemica. La chirurgia non è considerata una terapia di prima linea (1L) in seguito alla diagnosi di malattia avanzata/metastatica.

5. Soddisfare i criteri dell'opzione a o dell'opzione b (di seguito):

a. Presentare uno o più tumori con PD-L1 CPS  $\geq 10$  ed essere considerati non idonei a ricevere la terapia combinata a base di cisplatino, secondo 1 dei seguenti fattori:

- ECOG PS 2 (Appendice 9 del protocollo) nei 7 giorni precedenti la randomizzazione
- CrCl (calcolata o misurata utilizzando lo standard istituzionale) da  $\geq 30$  a  $\leq 60$  ml/min
- perdita dell'udito audiometrico di grado  $\geq 2$  (25 decibel in 2 range di frequenza consecutivi) secondo i criteri NCI CTCAE Versione 4.0
- neuropatia periferica di grado  $\geq 2$  secondo i criteri NCI CTCAE versione 4.0

**OPPURE**

b. Secondo l'opinione dello sperimentatore, essere considerati non idonei a ricevere qualsiasi chemioterapia a base di platino (ossia, non idonei a cisplatino e carboplatino) in base a:

- ECOG PS 2 nei 7 giorni precedenti la randomizzazione.

e almeno 1 dei seguenti fattori:

- Malattia metastatica viscerale documentata
- CrCl da  $\geq 30$  a  $\leq 60$  ml/min
- perdita dell'udito audiometrico di grado  $\geq 2$  secondo i criteri NCI CTCAE Versione 4.0
- neuropatia periferica di grado  $\geq 2$  secondo i criteri NCI CTCAE versione 4.0
- Altro motivo, indicato nella *case report form* (CRF), dell'impossibilità del soggetto di ricevere carboplatino in modo sicuro. Ulteriori criteri di ineleggibilità a ricevere il platino verranno considerati e consentiti su base individuale, dietro consultazione con lo sponsor.

Nota: i soggetti ritenuti non idonei a qualsiasi chemioterapia a base di platino sono considerati idonei a questo studio a prescindere dallo stato di PD-L1 del loro tumore.

Nota: i motivi della ineleggibilità al cisplatino o a qualsiasi chemioterapia a base di platino devono essere documentati nella cartella clinica del soggetto e nella CRF elettronica (eCRF).

**Dati demografici**

6. Essere di sesso maschile o femminile e avere un'età  $\geq 18$  anni, o essere considerati adulti secondo le leggi locali, al momento della firma del consenso informato.

7. Avere un valore ECOG PS 0, 1 o 2 nei 7 giorni precedenti la randomizzazione e un'aspettativa di vita  $\geq 3$  mesi.

**Soggetti di sesso maschile**

8. I soggetti di sesso maschile sono idonei a partecipare se acconsentono a quanto segue durante il periodo di trattamento, e per almeno 95 giorni dopo l'ultima dose di pembrolizumab o lenvatinib/placebo, e si astengono dalla donazione di sperma durante questo periodo:

- Praticare l'astinenza dai rapporti eterosessuali come stile di vita preferito e abituale (astinenza a lungo termine e in modo persistente) e acconsentire ad osservare l'astinenza in maniera continuativa.

**OPPURE**

- Accettare di usare un metodo contraccettivo a meno che non abbia azoospermia confermata (da vasectomia o secondaria a causa medica [Appendice 5 del protocollo]) come descritto di seguito:
- Acconsentire a utilizzare un preservativo maschile unito all'uso da parte della partner di un metodo contraccettivo supplementare durante rapporti sessuali penili-vaginali con una donna in età fertile (WOCBP) che attualmente non è incinta. Nota: gli uomini con una partner incinta o che sta allattando devono acconsentire a osservare l'astinenza da rapporti sessuali penili-vaginali o a utilizzare un preservativo maschile durante ogni episodio di penetrazione penile-vaginale.

**Soggetti di sesso femminile**

9. Un soggetto di sesso femminile è idoneo alla partecipazione qualora non sia in stato di gravidanza o non stia allattando al seno e soddisfi almeno una delle seguenti condizioni:

- Non è una donna in età fertile.

**OPPURE**

- È una donna in età fertile e sta utilizzando un metodo contraccettivo altamente efficace (con un tasso di insuccesso  $< 1\%$  all'anno), con bassa dipendenza per l'utente, o pratica l'astinenza dai rapporti eterosessuali come stile di vita preferito e abituale (astinenza a lungo termine e persistente), come descritto nell'Appendice 5 del protocollo durante il periodo di trattamento e per almeno 120 giorni dopo l'ultima dose di pembrolizumab o lenvatinib/placebo. Lo sperimentatore deve valutare il potenziale di fallimento del metodo contraccettivo (vale a dire, non aderenza, inizio recente) in relazione alla prima dose di trattamento dello studio.
- Una donna in età fertile deve presentare un risultato negativo a un test di gravidanza altamente sensibile ([urine o siero] come richiesto dalle normative locali) entro le 72 ore precedenti la prima dose di trattamento dello studio.
- In caso non sia possibile confermare la negatività del test sulle urine (per es. in caso di risultato ambiguo), è richiesto un test di gravidanza sul siero. In tali casi, il soggetto deve essere escluso dalla partecipazione se il risultato del test di gravidanza sul siero è positivo.
- Ulteriori requisiti per il test di gravidanza durante e dopo il trattamento dello studio si trovano nell'Appendice 2 del protocollo.
- Lo sperimentatore è responsabile della revisione dell'anamnesi medica, anamnesi mestruale e recente attività sessuale al fine di ridurre il rischio di inclusione di una donna con una gravidanza in fase iniziale non rilevata.

**Consenso informato**

10. Il soggetto (o il rappresentante legalmente accettabile, se applicabile) fornisce il consenso informato scritto per lo studio.

**Anamnesi medica e valori di laboratorio**

11. Avere una pressione arteriosa (P.A.) adeguatamente controllata con o senza farmaci antipertensivi, definita come P.A.  $\leq 140/90$  mm Hg allo screening, e assenza di modifiche ai farmaci antipertensivi entro 1 settimana prima della randomizzazione.

12. Avere una funzionalità d'organo adeguata, come definito in Tabella 1.

Nota: i campioni devono essere prelevati nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento dello

studio.

**Tabella 1 Valori di laboratorio indicativi di una funzionalità d'organo adeguata**

Sistema	Valore di laboratorio
<b>Ematologico</b>	
Conta assoluta dei neutrofilii	$\geq 1.500/\mu\text{l}$
Piastrine	$\geq 100.000/\mu\text{l}$
Emoglobina	$\geq 9,0$ g/dl oppure $\geq 5,6$ mmol/l <sup>a</sup>
<b>Renale</b>	
Creatinina o CrCl misurata o calcolata <sup>b</sup> (al posto della creatinina o della CrCl è possibile utilizzare la GFR)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ OPPURE $\geq 30$ ml/min per i soggetti con creatinina $> 1,5 \times \text{ULN}$ istituzionale
<b>Epatico</b>	
Bilirubina totale	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ o bilirubina diretta $\leq \text{ULN}$ per i soggetti con bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$
AST (SGOT) e ALT (SGPT)	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ( $\leq 5 \times \text{ULN}$ per i soggetti con metastasi epatiche)
<b>Coagulazione</b>	
Rapporto internazionale normalizzato (INR) o tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , a meno che il soggetto non stia assumendo anticoagulanti e fintanto che i valori PT o aPTT rientrano nell'intervallo terapeutico dell'utilizzo previsto degli anticoagulanti
<p>Abbreviazioni: ALT (SGPT)=alanina aminotransferasi (transaminasi sierica glutammico piruvica); AST (SGOT)=aspartato aminotransferasi (transaminasi sierica glutammico ossalacetica); CrCl=clearance della creatinina; GFR=velocità di filtrazione glomerulare; ULN=limite superiore della normalità.</p> <p>Nota: in questa tabella sono riportati i requisiti dei valori di laboratorio che definiscono l'eleggibilità al trattamento; i requisiti dei valori di laboratorio devono essere adattati in base alle normative e linee guida locali per la somministrazione di specifiche chemioterapie.</p> <p><sup>a</sup>Questo criterio deve essere soddisfatto senza eritropoietina dipendenza e senza trasfusione di globuli rossi concentrati nelle ultime 2 settimane.</p> <p><sup>b</sup>La CrCl deve essere calcolata secondo lo standard istituzionale.</p>	

**Criteri di esclusione:**

Il soggetto deve essere escluso dallo studio se:

**Condizioni mediche**

1. Ha una malattia adatta alla terapia locale somministrata con intento curativo (ad es. chemioterapia e radioterapia per malattia di stadio 3).
2. Presenta un tumore con qualsiasi componente neuroendocrino o a piccole cellule.
3. Presenta un'anamnesi di condizione o intervento gastrointestinale (ad es. bypass gastrico, malassorbimento) che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbe influire sull'assorbimento

orale del farmaco.

4. Ha subito un intervento chirurgico maggiore eseguito nelle 4 settimane precedenti la prima dose del trattamento dello studio.

Nota: per quanto riguarda l'idoneità, dopo un intervento chirurgico maggiore è necessario valutare clinicamente l'adeguata guarigione della ferita, a prescindere dal tempo trascorso.

5. Presenta una fistola gastrointestinale o non gastrointestinale pre-esistente di grado  $\geq 3$ .

6. Presenta evidenza radiografica di invasione/infiltrazione di vasi sanguigni di grosso calibro o ha manifestato emottisi clinicamente significativa (quantità di sangue rosso brillante pari ad almeno 0,5 cucchiaini) o sanguinamento tumorale nelle 2 settimane precedenti la prima dose di trattamento dello studio. Deve essere preso in considerazione il grado di invasione/infiltrazione tumorale dei vasi sanguigni di grosso calibro per via del potenziale rischio di grave emorragia associato alla riduzione/necrosi tumorale dopo la terapia a base di lenvatinib.

7. Ha manifestato una compromissione cardiovascolare significativa nei 12 mesi precedenti la prima dose del trattamento dello studio, come per esempio anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia di classe superiore a II secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA), angina instabile, infarto miocardico o ictus cerebrovascolare (CVA)/ictus, intervento di rivascolarizzazione cardiaca oppure aritmia cardiaca associata a instabilità emodinamica.

8. Presenta nota intolleranza o ipersensibilità grave (grado  $\geq 3$ ) a pembrolizumab o lenvatinib o a uno qualsiasi degli eccipienti

9. Ha ricevuto lenvatinib in monoterapia o in combinazione con un inibitore di PD-1/PD-L1 o è stato precedentemente arruolato in uno studio clinico per la valutazione di lenvatinib nel tumore della vescica, a prescindere dal trattamento ricevuto.

10. È una donna in età fertile con test di gravidanza sulle urine positivo nelle 72 ore precedenti la randomizzazione (vedere l'Appendice 5 del protocollo). In caso di test sulle urine positivo o la cui negatività non possa essere confermata, è richiesto un test di gravidanza sul siero. In tali casi, il soggetto deve essere escluso dalla partecipazione se il risultato del test di gravidanza sul siero è positivo. Laddove siano trascorse  $>72$  ore tra il test di gravidanza dello screening e la prima dose di trattamento dello studio, deve essere eseguito un altro test di gravidanza (sulle urine o sul siero), il cui esito deve essere negativo affinché il soggetto possa iniziare a ricevere il trattamento dello studio.

#### **Terapia precedente/concomitante**

11. Ha ricevuto una terapia precedente con un inibitore anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2, un inibitore di indoleammina 2,3-diossigenasi pirrolo (IDO1) o un agente diretto contro un altro recettore stimolatorio o co-inibitorio delle cellule T (ad es. CTLA-4, OX-40, CD137) o qualsiasi altro anticorpo o farmaco diretto contro i pathway di co-stimolazione delle cellule T in contesto adiuvante o avanzato/metastatico.

12. Ha ricevuto una precedente radioterapia in una sede metastatica senza l'uso di chemioterapia radiosensibilizzante nelle 3 settimane precedenti la prima dose di trattamento dello studio, ad eccezione della radioterapia palliativa per lesioni ossee, che è consentita se completata 2 settimane prima dell'inizio del trattamento dello studio. I soggetti devono essersi ristabiliti da tutte le tossicità correlate alla radioterapia e non devono necessitare di corticosteroidi.

13. Ha ricevuto un vaccino vivo nei 30 giorni precedenti alla prima dose del trattamento dello studio. Gli esempi di vaccini vivi comprendono, a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: morbillo, parotite, rosolia, varicella/zoster, febbre gialla, rabbia, bacillo di Calmette-Guérin (BCG) e vaccino tifoideo. I vaccini per l'influenza stagionale somministrati per iniezione in genere sono vaccini con virus inattivati e sono ammessi; tuttavia i vaccini antinfluenzali intranasali (ad es. Flu-Mist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono consentiti.

14. A giudizio dello sperimentatore, il soggetto non si è ripreso dalla tossicità o da altre complicazioni derivanti da qualsiasi intervento chirurgico importante prima dell'inizio del trattamento dello studio.

**Esperienza precedente/concomitante di partecipazione a uno studio clinico**

15. Sta attualmente partecipando o ha partecipato ad una sperimentazione su un agente sperimentale oppure ha utilizzato un dispositivo sperimentale nelle 4 settimane precedenti la prima dose di trattamento dello studio.

Nota: i soggetti che sono entrati nella fase di follow-up di uno studio sperimentale possono partecipare a condizione che siano trascorse 4 settimane dall'ultima dose dell'agente sperimentale precedente.

**Valutazioni diagnostiche**

16. Presenta una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) al di sotto del range normale istituzionale, come determinato mediante MUGA o ECO.

17. Ha un'anamnesi o presenta un elettrocardiogramma (ECG) anomalo che, secondo l'opinione dello sperimentatore, è clinicamente significativo. I soggetti con QTcF >480 msec sono esclusi. Se un singolo QTc è >480 msec, il soggetto può essere arruolato se il QTcF medio dei 3 ECG è <480 msec.

18. Presenta una diagnosi di immunodeficienza o sta ricevendo una terapia steroidea sistemica (a una dose superiore a 10 mg al giorno di un equivalente del prednisone) o qualsiasi altra forma di terapia immunosoppressiva nei 7 giorni precedenti la randomizzazione.

19. Ha avuto un tumore maligno in forma attiva (tranne il CU localmente avanzato o metastatico) negli ultimi 36 mesi.

Nota: i soggetti con carcinoma cutaneo basocellulare, carcinoma cutaneo squamocellulare o carcinoma in situ (ad es. carcinoma mammario, tumore della cervice in situ) sottoposti a terapia potenzialmente curativa non saranno esclusi.

- Anamnesi di tumore della prostata (T2NXMX o inferiore con punteggio di Gleason ≤7) trattato con intento radicale (chirurgicamente o con radioterapia) almeno 1 anno prima dell'ingresso nello studio è accettabile, a condizione che il soggetto sia considerato libero da tumore della prostata e vengano soddisfatti i seguenti criteri:
- I soggetti che sono stati sottoposti a prostatectomia radicale devono avere livelli non rilevabili di antigene prostatico specifico (PSA) per >1 anno e allo screening.
- I soggetti che sono stati sottoposti a radiazioni devono presentare un tempo di raddoppio del PSA >1 anno (in base ad almeno 3 valori determinati a distanza >1 mese) e un valore PSA totale che non soddisfi i criteri di Phoenix per recidiva biochimica (ossia, < 2,0 ng/ml sopra il nadir).
- Sono considerati idonei anche i soggetti con carcinoma prostatico a basso rischio non trattato (punteggio Gleason ≤6) in sorveglianza attiva con un tempo di raddoppio del PSA >1 anno (sulla base di almeno 3 valori rilevati a distanza >1 mese).

20. Presenta metastasi a livello del sistema nervoso centrale (SNC), a meno che il soggetto non abbia completato la terapia locale (ad es. radioterapia encefalica, chirurgia o radiochirurgia) e interrotto l'uso di corticosteroidi per questa indicazione almeno 4 settimane prima dell'avvio del trattamento nell'ambito di questo studio. Eventuali segni (ad es. radiologici) o sintomi di metastasi del SNC devono rimanere stabili per almeno 4 settimane prima dell'avvio del trattamento dello studio.

21. Presenta malattia autoimmune in fase attiva che abbia richiesto un trattamento per via sistemica negli ultimi 2 anni (ovvero, con impiego di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressori). La terapia di sostituzione (ad es., terapia di sostituzione con tiroxina, insulina o corticosteroidi fisiologici in caso di insufficienza surrenalica o pituitaria, ecc.) non è considerata una forma di trattamento sistemico.

- Un breve utilizzo (<7 giorni) di corticosteroidi per via sistemica è consentito laddove rappresenti lo standard di cura (SOC).
- I soggetti con vitiligine, psoriasi, diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo o asma/atopia infantile risolta costituiranno un'eccezione a questa regola.
- I soggetti che necessitano di un uso intermittente di broncodilatatori, steroidi per



	<p>inalazione o iniezioni locali di steroidi non saranno esclusi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I soggetti con ipotiroidismo stabile in terapia di sostituzione ormonale o sindrome di Sjögren non saranno esclusi.</li> </ul> <p>22. Ha un'anamnesi di polmonite (non infettiva) che ha richiesto l'uso di steroidi per via sistemica o presenta una polmonite in atto.</p> <p>23. Presenta un'infezione attiva con necessità di terapia sistemica.</p> <p>24. Presenta un'anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). I test non sono necessari, a meno che non vengano richiesti dall'autorità sanitaria locale.</p> <p>25. Presenta un'anamnesi nota o risulta positivo all'epatite B attiva (antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg] reattivo) o epatite C attiva (HCV RNA). I test non sono necessari, a meno che non vengano richiesti dall'autorità sanitaria locale.</p> <p>26. Presenta tubercolosi in forma attiva.</p> <p>27. Presenta un'anamnesi o attuale evidenza di qualsiasi condizione, terapia o valore di laboratorio non normale che potrebbe confondere i risultati dello studio, interferire con la partecipazione del soggetto per tutta la durata dello studio oppure non è nel miglior interesse del soggetto parteciparvi, secondo l'opinione dello sperimentatore responsabile del trattamento.</p> <p>28. Presenta un disturbo noto di natura psichiatrica o da abuso di sostanze che potrebbe interferire con la capacità del soggetto di osservare i requisiti dello studio.</p> <p>29. Sta ricevendo emodialisi.</p> <p>30. I soggetti con proteinuria &gt;1+ all'analisi delle urine allo screening effettueranno una raccolta delle urine nell'arco di 24 ore per la valutazione quantitativa della proteinuria. I soggetti con proteine urinarie <math>\geq 1</math> g/24 ore saranno esclusi.</p> <p><b>Altri criteri di esclusione</b></p> <p>31. Soggetto di sesso femminile in gravidanza, in fase di allattamento al seno o che prevede di concepire, oppure soggetto di sesso maschile che prevede di generare figli nell'arco della durata stimata dello studio, a partire dalla visita di screening fino a 120 giorni dopo l'ultima dose di pembrolizumab e lenvatinib/placebo.</p> <p>32. Ha subito un trapianto di organo solido/tessuto allogenico.</p>
<p><b>Durata</b></p>	<p><b>Durata dello studio:</b> Lo sponsor prevede che lo studio richiederà circa 5 anni dalla data in cui il primo soggetto firmerà il consenso informato fino all'ultima telefonata o visita correlata allo studio dell'ultimo soggetto.</p> <p><b>Durata della partecipazione:</b> Ciascun soggetto parteciperà allo studio dalla data in cui il soggetto firma il modulo di consenso informato (ICF) fino all'ultimo contatto specificato nel protocollo. Dopo una fase di screening di un massimo di 28 giorni, ogni soggetto sarà assegnato a ricevere il trattamento dello studio (pembrolizumab in combinazione con lenvatinib [in seguito indicato come pembrolizumab + lenvatinib] o pembrolizumab in combinazione con placebo [in seguito indicato come pembrolizumab + placebo]) fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo). La somministrazione di lenvatinib o placebo può proseguire oltre i 35 cicli della fase di trattamento iniziale, fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo). Se il trattamento con pembrolizumab viene interrotto a causa di tossicità nella fase di trattamento iniziale, i soggetti potranno continuare a ricevere lenvatinib o placebo in monoterapia, in base al giudizio del medico sui benefici derivanti dal proseguimento della terapia orale, purché continuino a trarre beneficio clinico dal trattamento. Se il trattamento con lenvatinib o placebo viene interrotto, la somministrazione di pembrolizumab può proseguire per la durata di 35 cicli della fase di trattamento iniziale. Ai soggetti sarà consentito continuare il trattamento dello studio oltre la PD definita secondo i criteri RECIST 1.1, a condizione che lo sperimentatore curante ritenga che il soggetto possa ottenere un beneficio clinico dalla continuazione del trattamento secondo i criteri iRECIST, e il soggetto sia in grado di tollerare il trattamento dello studio, fino a conferma della PD secondo</p>

	<p>i criteri iRECIST (scansioni a distanza di almeno 4 settimane). Tutte le decisioni riguardanti la continuazione del trattamento dello studio oltre la PD confermata secondo i criteri iRECIST devono essere approvate dallo sponsor.</p> <p>I soggetti che hanno ricevuto il trattamento dello studio per <math>\geq 24</math> settimane (8 cicli) e che ottengono una RC possono valutare l'interruzione del trattamento con pembrolizumab. Se viene raggiunta una RC confermata secondo i criteri RECIST 1.1, i soggetti devono ricevere pembrolizumab per almeno 2 cicli aggiuntivi dopo la prima documentazione di RC. La somministrazione di lenvatinib o placebo non verrà interrotta per la risposta completa (RC); i soggetti devono continuare a ricevere lenvatinib o placebo fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo).</p> <p>Questi soggetti, nonché quelli che interrompono il trattamento con pembrolizumab e che presentano un quadro di malattia stabile (SD) o di miglioramento dopo 35 cicli di pembrolizumab, possono risultare idonei ad un massimo di 17 cicli aggiuntivi di pembrolizumab + lenvatinib o placebo (circa 1 anno) nella fase del secondo corso di trattamento in presenza di PD (Sezione 8.12.3 del protocollo). La decisione sul proseguimento del trattamento con lenvatinib o il placebo durante la fase del secondo corso avverrà a discrezione dello sperimentatore, in base ai criteri esposti nella Sezione 8.12.3 del protocollo. Se il trattamento con pembrolizumab viene interrotto nella fase del secondo corso a causa di tossicità, i soggetti potranno continuare a ricevere lenvatinib o il placebo in monoterapia, purché continuino a trarre beneficio clinico dal trattamento. La somministrazione di lenvatinib o placebo può proseguire oltre 17 cicli, fino al soddisfacimento di un criterio di interruzione (Sezione 7.1 del protocollo). Se il trattamento con lenvatinib o il placebo viene interrotto durante la fase del secondo corso per qualsiasi motivo, i soggetti potranno continuare a ricevere pembrolizumab fino al completamento dei 17 cicli del trattamento.</p> <p>Dopo la fine del trattamento dello studio, ogni soggetto verrà sottoposto a follow-up della sicurezza e di un'eventuale gravidanza segnalata spontaneamente, come descritto nella Sezione 8 del protocollo.</p> <p>La prima valutazione dello studio mediante diagnostica per immagini deve avvenire a distanza di 6 settimane (<math>42 \pm 7</math> giorni) dalla data di randomizzazione nei primi 6 mesi (fino alla Settimana 24), quindi ogni 9 settimane (<math>63 \pm 7</math> giorni) nei 6 mesi successivi (fino alla Settimana 60) o con maggiore frequenza se clinicamente indicato. I soggetti che continuano a ricevere il trattamento dello studio oltre le 60 settimane, verranno successivamente sottoposti a valutazione diagnostica per immagini ogni 12 settimane (<math>84 \pm 7</math> giorni). La tempistica dell'esame radiologico deve seguire i giorni di calendario e non deve essere aggiustata a causa di ritardi nell'avvio dei cicli.</p> <p>I soggetti che interrompono il trattamento per motivi diversi dalla progressione radiologica della malattia continueranno ad essere sottoposti a imaging di follow-up post-trattamento per verificare lo stato della malattia fino alla progressione della malattia documentata radiologicamente secondo i criteri RECIST 1.1 e verificata mediante BICR. Tutti i soggetti saranno sottoposti a follow-up per la sopravvivenza complessiva (OS) fino al decesso, al ritiro del consenso, alla perdita al follow-up o alla conclusione dello studio. Lo studio, complessivamente, termina quando l'ultimo soggetto completa l'ultima telefonata o l'ultima visita correlata allo studio, si ritira dallo studio oppure risulta perso al follow-up (ossia, lo sperimentatore non riesce a contattare il soggetto).</p>
<p><b>Endpoint</b></p>	<p><b>Sicurezza:</b></p> <p>I parametri di sicurezza comunemente utilizzati per la valutazione dei trattamenti antitumorali sistemici sperimentali sono inclusi come endpoint di sicurezza tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, l'incidenza, la casualità, l'esito degli EA/EAG e le variazioni dei segni vitali e dei valori di laboratorio. Gli eventi avversi verranno valutati secondo i criteri NCI CTCAE, versione 4.0.</p> <p><b>Efficacia:</b></p> <p>Questo studio utilizzerà come endpoint primari la PFS, secondo i criteri RECIST 1.1 e la valutazione BICR, e la sopravvivenza complessiva (OS). Gli endpoint di efficacia secondari includono l'ORR secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR, la DOR secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR e il tasso di controllo della malattia (DCR) secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR.</p> <p>La PFS è una misura accettabile per il beneficio clinico per uno studio in fase terminale che dimostri la superiorità di una nuova terapia antineoplastica, soprattutto se l'entità dell'effetto è</p>

ampia e la terapia presenta un profilo di rischi/benefici accettabile. L'uso della BICR e dei RECIST 1.1 per valutare la PFS è generalmente considerato accettabile dalle autorità regolatorie. La lettura delle immagini da parte di una iCRO avverrà in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento, al fine di ridurre al minimo gli errori di distorsione nelle valutazioni della risposta. Inoltre, la determinazione finale della progressione radiologica si baserà sulla valutazione centrale della progressione stessa, piuttosto che su quella locale effettuata dal centro. La iCRO verificherà la progressione in base ai criteri RECIST 1.1 in tempo reale.

L'OS è stata riconosciuta come il gold standard per la dimostrazione della superiorità di una nuova terapia antineoplastica negli studi clinici randomizzati.

L'ORR, la DOR e la DCR secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR vengono considerati evidenze preliminari a supporto dell'efficacia. In quanto marcatori secondari di efficacia, vengono inoltre scelte come endpoint secondari dello studio.

**Esiti riferiti dal paziente (PRO):**

Il miglioramento sintomatico è considerato una forma di beneficio clinico ed è accettato dalle autorità sanitarie. Nell'ambito delle analisi di questo studio, i soggetti dovranno fornire informazioni relative alla loro QoL correlata alla salute mediante i questionari EORTC QLQ C30 e EQ 5D-5L questionari. I PRO indicati nei questionari EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L non costituiscono endpoint puri di efficacia o sicurezza, dal momento che sono influenzati sia dalla progressione di malattia che dalla tollerabilità del trattamento.

**Endpoint di farmacocinetica:**

Sulla base dei dati di PK ottenuti da questo e da altri studi, sarà condotta un'analisi di PK della popolazione per caratterizzare i parametri di PK di lenvatinib, somministrato in concomitanza con pembrolizumab, a supporto della posologia proposta.

In questo studio, è previsto il calcolo dei parametri di PK standard relativi alla clearance e al volume di distribuzione allo stato di equilibrio per lenvatinib tramite il comprovato approccio della modellazione a effetti misti. I dati di PK ottenuti da questo studio potranno essere combinati con i dati di altri studi e analizzati usando tecniche standard di PK di popolazione per caratterizzare ulteriormente i parametri di PK di base, esplorare la relazione tra esposizione/risposta dell'attività antitumorale di lenvatinib, valutare l'effetto di fattori estrinseci e intrinseci a supporto del regime di dosaggio proposto e valutare la sicurezza nella popolazione di soggetti proposta.

**Endpoint di farmacodinamica:**

Questo studio non prevede endpoint di farmacodinamica.

**Ricerca esplorativa prevista sui biomarcatori:**

Le immunoterapie oncologiche rappresentano una classe nuova e importante di agenti antitumorali. Tuttavia, il meccanismo d'azione di queste nuove e interessanti terapie, comprese delle nuove combinazioni con una terapia antiangiogenesi, non è completamente chiaro e si deve imparare ancora molto in merito a come sfruttare al meglio questi nuovi farmaci per il trattamento dei pazienti. Pertanto, allo scopo di aiutare i futuri pazienti, è importante studiare i fattori determinanti della risposta o della resistenza all'immunoterapia oncologica e ad altri trattamenti somministrati, nonché i fattori determinanti degli EA nel corso dei nostri studi clinici. Questo impegno consentirà di identificare nuovi biomarcatori predittivi/PD che consentiranno di guidare al meglio le terapie a singolo agente e di combinazione con i farmaci immuno-oncologici. Per identificare i nuovi biomarcatori, saranno raccolti dei campioni biologici (ossia, componenti del sangue, materiale tumorale) per supportare le analisi di componenti cellulari (ad es. proteine, DNA, RNA, metaboliti) e altre molecole circolanti. Le sperimentazioni potranno includere, a titolo esemplificativo:

- Analisi genetica della linea germinale (sangue) (ad es., analisi dell'SNP [*Single-Nucleotic Polymorphism* [polimorfismo a singolo nucleotide]], sequenziamento dell'intero esoma, sequenziamento dell'intero genoma)
- Analisi genetiche (DNA) sul tumore
- Analisi dell'RNA su tumore e sangue
- Proteomica e immunistochimica (*Immunohistochemistry*, IHC) utilizzando sangue o tumore
- Altri biomarcatori derivati dal sangue

<b>Analisi statistiche</b>	<p>Gli elementi chiave del piano di analisi statistica (SAP) sono riassunti di seguito. Il piano globale è fornito nelle Sezioni da 9.2 a 9.12 del protocollo.</p>
<b>Panoramica del disegno dello studio</b>	<p>Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Pembrolizumab (MK-3475) in combinazione con Lenvatinib (E7080 / MK-7902) versus Pembrolizumab e Placebo come trattamento di prima linea per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti non eleggibili al cisplatino, il cui tumore esprime PD-L1, e in pazienti non eleggibili a qualsiasi altra chemioterapia contenente platino, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (LEAP-011)</p>
<b>Assegnazione del trattamento</b>	<p>Verranno randomizzati circa 694 soggetti in rapporto 1:1 tra 2 bracci di trattamento: (1) pembrolizumab + lenvatinib e (2) pembrolizumab + placebo.</p> <p>I fattori di stratificazione sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non idonei a qualsiasi chemioterapia contenente platino, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, ECOG PS 2</li> <li>• Non idonei a qualsiasi chemioterapia contenente platino, PD-L1 CPS <math>&lt; 10</math>, ECOG PS 2</li> <li>• Non idonei al cisplatino, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, ECOG PS 2</li> <li>• Non idonei al cisplatino, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, ECOG PS 0 o 1.</li> </ul>
<b>Popolazioni di analisi</b>	<p>Efficacia: popolazione intent to treat (ITT) Sicurezza: tutti i soggetti effettivamente sottoposti a trattamento (APaT)</p>
<b>Endpoint primari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR</li> <li>• OS</li> </ul>
<b>Endpoint secondari principali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR secondo i criteri RECIST 1.1 mediante BICR</li> </ul>
<b>Metodi statistici per le analisi di efficacia principali</b>	<p>Le ipotesi primarie verranno valutate confrontando pembrolizumab + lenvatinib rispetto a pembrolizumab + placebo in termini di PFS e OS mediante l'uso di un test dei ranghi logaritmici stratificato. La stima del rapporto di rischio (HR) verrà effettuata mediante un modello di regressione di Cox stratificato. I tassi di eventi nel tempo saranno stimati all'interno di ciascun gruppo di trattamento con il metodo di Kaplan-Meier. La differenza in termini di ORR verrà stimata usando il metodo stratificato di Miettinen e Nurminen con stratificazione pesata in base alle dimensioni del campione.</p>
<b>Metodi statistici per le analisi di sicurezza principali</b>	<p>L'analisi dei risultati di sicurezza seguirà un approccio a più livelli. I livelli, "tier", differiscono in base alle analisi che saranno svolte. In questo studio non vi sono eventi di interesse che impongano l'innalzamento al "tier 1". I parametri "tier 2" saranno valutati mediante stime puntuali con intervalli di confidenza (CI) al 95% forniti per i confronti fra i gruppi; per i parametri di sicurezza "tier 3" saranno fornite solo stime puntuali per gruppo di trattamento. Gli IC al 95% per le differenze tra i trattamenti in percentuale verranno forniti utilizzando il metodo di Miettinen e Nurminen.</p>
<b>Analisi ad interim</b>	<p>In questo studio verranno svolte due analisi ad interim. I risultati saranno esaminati da un Comitato per il monitoraggio dei dati (<i>Data Monitoring Committee</i>, DMC) esterno. Tali analisi ad interim sono riepilogate di seguito. I dettagli sono forniti nella Sezione 9.7 del protocollo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi ad interim 1             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tempistica: eseguire al termine dell'arruolamento e dopo l'osservazione di <math>\geq 530</math> eventi di PFS (95% di</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ eventi target) e 386 decessi (70% di eventi target).</li> <li>○ Test: verranno fornite analisi di superiorità per PFS e OS. Le analisi di superiorità per ORR verranno fornite se PFS e OS saranno entrambe positive.</li> <li>● Analisi ad interim 2             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tempistica: eseguire al termine dell'arruolamento e dopo l'osservazione di <math>\geq 558</math> eventi di PFS (100% di eventi target) e 469 decessi (85% di eventi target).</li> <li>○ Test: verranno fornite analisi di superiorità per PFS e OS.</li> </ul> </li> <li>● Analisi finale             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tempistica: eseguire dopo il verificarsi di 552 decessi (100% di eventi target).</li> <li>○ Test: verranno fornite analisi di superiorità per OS.</li> </ul> </li> </ul>
	<b>Molteplicità</b>	<p>Il tasso di errore di tipo I per gli endpoint multipli verrà controllato mediante i metodi sequenziali di gruppo Lan-DeMets [Lan, K. K. G. e DeMets, D. L. 1983] e O'Brien-Fleming [O'Brien, P. C. e Fleming, T. R. 1979] usando l'approccio grafico di Maurer e Bretz [Maurer, W., et al 2011].</p>
	<b>Dimensione del campione e potenza</b>	<p>La dimensione del campione pianificata è di 694 soggetti. Per la PFS, lo studio presenta una potenza del 94,7% per dimostrare che pembrolizumab + lenvatinib è superiore a pembrolizumab + placebo ad un livello <math>\alpha</math> unilaterale complessivo di 0,005, se il confronto in termini di HR con il trattamento sottostante per la PFS è pari a 0,7. Per la OS, lo studio presenta una potenza del 90,1% per dimostrare che pembrolizumab + lenvatinib è superiore a pembrolizumab + placebo ad un livello <math>\alpha</math> unilaterale complessivo di 0,02, se il confronto in termini di HR con il trattamento sottostante per la OS è pari a 0,75.</p>

APPENDICE I

**Initial Treatment**

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
<b>Informed Consent</b>																
Informed consent	X															Signed before any protocol-specific screening procedures are performed  Reconsent required if pembrolizumab is discontinued because of toxicity and participant will be receiving lenvatinib/placebo alone  Reconsent required at time of progression if study intervention is to be continued beyond progression
<b>Tumor Tissue Collection</b>																
Archived or newly obtained tumor tissue	X															Archived tissue sample, obtained before screening as part of SOC, may be used



Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
Lenvatinib/ placebo container returned					X		X	X	X	X	X	X				Collect and record number of capsules returned
Pembrolizumab administration IV Q3W		X			X		X	X	X	X						





Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
Bone scan	X											X	X	X	X*	<p>Perform a baseline bone scan in all participants within 28 days prior to randomization. After randomization, if baseline scan is positive, perform bone scan Q12W (84 ±7 days) until W24, then Q18W (126±7 days) until W60, and subsequently Q24W (168±7 days), within 1 week but no more than 2 weeks following a CR as assessed by the investigator, and at EOT. This schedule should be followed regardless of treatment delays. If imaging was obtained within 4 weeks prior to EOT, a scan at EOT is not mandatory.</p> <p>*During FU, perform Q24W unless participant is symptomatic and physician determines need for more frequent scans.</p>
<b>Efficacy Procedures</b>																
Subsequent anticancer therapy status												X	X	X	X	Record until death or termination of survival FU. FU information may be obtained at a clinic visit or by telephone, email, or from other sources.





Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
<b>Laboratory Procedures/Assessments (Local Laboratory)</b>																
Pregnancy test-urine or serum β-HCG (WOCBP only)	X				X		X	X	X	X	X	X	X			Urine pregnancy test within 72 hours before the first dose of study intervention, or additional urine/serum testing if clinically warranted, and/or defined by local regulations Serum test required if urine test cannot be confirmed as negative
Urine dipstick testing	X			X*	X	X*	X	X	X	X	X	X	X			Performed locally within 7 days before first dose. After C1, perform within 3 days before dosing. At every cycle only while participants are taking lenvatinib/placebo. Repeat testing on D15 (*) or more frequently as clinically indicated for participants with ≥2+ proteinuria on D1 of any cycle, until results have been 1+ or negative for 2 consecutive cycles.

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
<b>Laboratory Procedures/Assessments (Central Laboratory)</b>																
HIV, hepatitis B, and hepatitis C	X															Only if mandated by local health authority
Serum FSH (WONCBP only)	X															In the absence of 12 months of amenorrhea, confirmation with 2 FSH values in postmenopausal range is required
CBC with differential	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Within 7 days prior to start of study intervention After C1, within 3 days before D1 of each cycle
Clinical chemistry	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Every effort should be made to collect samples at the same time of day.

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
Urinalysis	X			X		X		X*		X*		X	X			<p>Performed centrally within 7 days before first dose.</p> <p>After C1, perform within 3 days before dosing.</p> <p>Complete urinalysis is required at screening, at C1D15, C2D15 and thereafter (*) on D1 of every 4 cycles starting at C4 (C4D1, C8D1, C12D1, etc.) while participants are taking lenvatinib/placebo as well as if lenvatinib/placebo is discontinued.</p> <p>At other time points, either urinalysis (performed centrally) or urine dipstick testing (performed locally) is acceptable.</p>
PT/INR and aPTT or PTT	X															<p>Within 10 days of first dose PTT is acceptable if aPTT cannot be determined.</p> <p>Additional testing as clinically indicated for participants taking anticoagulants</p>

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
T3 or FT3, FT4, TSH	X				X		X	X	X	X	X	X				≤ 14 days prior to randomization If TSH is elevated, determine FT3 + FT4. Participants may be dosed in subsequent cycles after C1D1 while results are pending FT3 is acceptable where T3 cannot be determined.
<b>PK/Biomarkers (Central Laboratory)</b>																
Blood for genetic analysis		X														Predose. See Section 8.9 of the protocol for additional information.
Serum for pembrolizumab PK		X			X					X						Predose on C1D1, C2D1, and C8D1
Serum anti-pembrolizumab antibodies		X			X					X						Predose on C1D1, C2D1, and C8D1



Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes	
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU		
Visit Timing/ Cycle Number																	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1						
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14		
Plasma for lenvatinib PK		X		X	X												C1D1: postdose at any time from 0.5 to 4h and from 6 to 10h postdose (2 samples) C1D15: predose within 2h of lenvatinib/placebo dosing and postdose at any time from 2 to 12h postdose (2 samples) C2D1: predose within 2h of lenvatinib/placebo dosing and then at any time from 0.5 to 4h and from 6 to 10h postdose (3 samples). <b>Note:</b> No postdose samples if lenvatinib/placebo dosing is skipped
Blood for plasma biomarker analyses		X			X		X		X	X*		X					Predose on C1D1, C2D1, C3D1, C5D1, and then (*) D1 of every 3 cycles (C8, C11, C14, etc.) and at EOT
Blood for serum biomarker analyses		X		X	X		X		X			X					Predose
Blood for RNA analysis		X			X		X		X			X					Predose
Blood for circulating tumor nucleic acids		X			X		X		X	X*		X					Predose on C1D1, C2D1, C3D1, C5D1, and then (*) on D1 of every 3 cycles (C8, C11, C14, etc.) and at EOT

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	
<b>Patient-reported Outcomes</b>																
EORTC QLQ-C30		X			X		X	X	X	X*		X	X			Administer EORTC QLQ-C30 before EQ-5D-5L. Obtain on D1 of every cycle through C7, (*) on D1 of C9, and then (*) on D1 of every 3 cycles through C18 (first year) and every 4 cycles thereafter until EOT (ie, C1 to C7, C9, C12, C15, C18, C22, C26, C30, and C34).
EQ-5D-5L		X			X		X	X	X	X*		X	X			PROs will also be obtained at the EOT visit and the Safety Follow-up visit. If the EOT visit takes place ≥30 days after the last dose of study intervention and is combined with the 30-day safety FU visit, PROs only need to be obtained at that visit.

Trial Period	Screening	Treatment Cycle = 21 days										EOT	Post-treatment			Notes
		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36		Safety FU <sup>a</sup>	FU	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number		1			2		3	4	5	6 to 35	≥36	At D/C	30 days after last dose	Q12W	Q12W	All procedures performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Cycle Day		1	8	15	1	15	1	1	1	1	1					
Scheduling Window (days)	-28 to -1	+3	+3	+3	±3	+3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±14	

Abbreviations: AE = adverse event; aPTT = activated partial thromboplastin time; BP = blood pressure; β-HCG; = β human chorionic gonadotropin; CBC = complete blood count; CR = complete response; CT = computed tomography; CXDY= Cycle X Day Y; D/C = discontinuation; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ECHO = echocardiogram; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = European Quality of Life Five-Dimensional Five-Level Scale Questionnaire; FSH = follicle-stimulating hormone; FT3 = free triiodothyronine; FT4 = free thyroxine; FU = follow-up; HIV = human immunodeficiency virus; IEC = independent ethics committee; INR = international normalized ratio; IRB = institutional review board; IRT = interactive response technology; IV = intravenously; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = multigated acquisition; NSAE = non-serious adverse event; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed death ligand 1; PK = pharmacokinetics; PO = orally; PRO = patient-reported outcome; PT = prothrombin time; PTT = partial thromboplastin time; Q3W = every 3 weeks; Q9W = every 9 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q18W = every 18 weeks; Q24W = every 27 weeks; QD = once daily; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30 items; QTcF = QT interval corrected with Fridericia's formula; RNA = ribonucleic acid; SAE = serious adverse event; SoA = schedule of activities; SOC = standard of care; T3 = triiodothyronine; TSH = thyroid-stimulating hormone; W = week; WOCBP = women of childbearing potential; WONCBP = women of non-childbearing potential.

<sup>a</sup>If the D/C visit takes place ≥30 days from the last dose of study intervention, a safety FU visit is not required. In that event, all procedures required for both the D/C visit and the safety FU visit will be performed at the D/C visit. The D/C date is the date when the participant discontinues all study intervention.

**Second Course (Retreatment)**

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
<b>Administrative and General Procedures</b>												
Second Course eligibility criteria	X											The Second Course (SC) eligibility criteria must be satisfied and all safety parameters listed in the inclusion criteria, and none listed in the exclusion criteria, are met.
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Record within 30 days before first dose of study intervention through 30 days after last dose of study intervention, or 90 days for medications for SAEs.
<b>Study Intervention Administration</b>												
Lenvatinib/placebo dispensing	X	X	X	X	X	X	X					Collect and record number of capsules returned


Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes	
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		At D/C	Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>		Survival FU
Visit Timing/ Cycle Number										30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	<b>All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.</b>
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14		
Lenvatinib/placebo PO QD at dose level last received	X	X	X	X	X	X	X						The decision to continue lenvatinib/ placebo will be at the discretion of the investigator.  Given in the clinic on Day 1 of each cycle just after the pembrolizumab infusion, and taken at home on all other days. Lenvatinib/ placebo treatment will continue until a discontinuation criterion is met.
Lenvatinib/placebo container returned		X	X	X	X	X	X	X					Collect and record number of capsules returned
Pembrolizumab 200 mg IV Q3W	X	X	X	X	X	X							Eligible participants may receive up to 17 additional 17 cycles of pembrolizumab.

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
<b>Efficacy Procedures</b>												
Chest imaging (CT/MRI) and response assessment (Oral and IV contrast required)	X				X	X	X	X		X*		For SC, baseline imaging is the MRI or CT scan showing PD that makes SC necessary. Baseline imaging within 28 days before SC C1 Q12W (84±7 days) from SC C1 (after Weeks 12, 24, 36, and 48). This schedule should be followed regardless of treatment delays. If imaging was obtained within 4 weeks before EOT, a scan at EOT is not mandatory. *FU visits may be scheduled to coincide with FU imaging (eg, 9 weeks from the last imaging time point through Week 54, or 12 weeks from last imaging if after Week 54).
Abdomen/pelvis imaging (CT/MRI) and response assessment (Oral and IV contrast required)	X				X	X	X	X		X*		

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes	
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		At D/C	Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>		Survival FU
Visit Timing/ Cycle Number										30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	<b>All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.</b>
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14		
Bone scan	X											X*	For SC, baseline imaging is the scan showing PD that makes SC necessary. Perform baseline imaging within 28 days before SC C1. If the scan at SC C1 is positive, perform a bone scan Q24W (168 ± 7 days) from SC C1, then within 1 week but no more than 2 weeks following a CR as assessed by the investigator, and at EOT. This schedule should be followed regardless of treatment delays. If imaging was obtained within 4 weeks before EOT, a scan at EOT is not mandatory.  *During FU, perform Q24W unless participant is symptomatic and physician determines need for more frequent scans.
Subsequent anticancer therapy status									X	X	X	X	Record until death or termination of survival FU. FU information may be obtained at a clinic visit or by telephone, email, or from other sources.

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
									Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	<b>All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.</b>
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
Survival status										X	Survival follow-up continues after PD, after D/C of study intervention, and after the start of new anticancer treatment. Upon Sponsor request, participants may be contacted for survival status at any time during the study.	
<b>Clinical Procedures/Assessments</b>												
Full physical examination including neurologic examination	X							X				Within 7 days before SC C1
Directed physical examination		X	X	X	X	X	X		X			
Vital signs; weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
12-lead ECG with QTcF determination	X				X	X	X	X				D1 of every 4th cycle for participants taking lenvatinib/ placebo. If lenvatinib/ placebo is discontinued, ECG is only required at EOT.
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	X	X				Within 7 days prior to SC C1, and then on Day 1 of each cycle prior to dosing



Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		At D/C	Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
AE/SAE review											Report NSAEs occurring within 30 days after the last dose of study intervention, regardless of initiation of new therapy.  Report SAEs occurring within 90 days after the last dose of study intervention, or within 30 days after the last dose of study intervention if a new anticancer therapy is initiated, whichever is earlier.	

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number								At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
<b>Laboratory Procedures/Assessments: (Local Laboratory)</b>												
Pregnancy test- urine or serum β-HCG (WOCBP only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Urine pregnancy test within 72 hours before the first dose of study intervention, or additional urine/serum testing if clinically warranted and/or defined by local regulations Serum test required if urine test cannot be confirmed as negative
Urine dipstick testing	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Performed locally within 3 days before dosing. At every cycle only while participants are taking lenvatinib/ placebo. Repeat testing on D15 or more frequently as clinically indicated for participants with ≥2+ proteinuria on D1 of any cycle, until results have been 1+ or negative for 2 consecutive cycles.

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes	
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		At D/C	Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>		Survival FU
Visit Timing/ Cycle Number										30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	<b>All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.</b>
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14		
<b>Laboratory Procedures/Assessments (Central Laboratory)</b>													
CBC with differential	X	X	X	X	X	X	X	X	X				Within 7 days before SC C1. After SC C1, within 3 days before dosing. Every effort should be made to collect samples at the same time of day.
Clinical chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Urinalysis	X			X*		X*	X*	X	X				Performed centrally within 3 days before dosing. Complete urinalysis is required only for participants taking lenvatinib/ placebo. *Perform on D1 of every 4 cycles starting at C4 (C4D1, C8D1, C12D1, etc.). If lenvatinib/ placebo is discontinued perform every 4 cycles. At other time points, either urinalysis (performed centrally) or urine dipstick testing (performed locally) is acceptable.
PT/INR and aPTT/PTT	X												Additional testing as clinically indicated for participants taking anticoagulants
T3 or FT3, FT4, and TSH	X	X	X	X	X	X	X	X	X				Within 10 days prior to SC C1. After SC C1, perform within 3 days before dosing.

Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	
												If TSH is elevated, determine FT3 + FT4. <b>Thyroid function tests will be performed at every cycle for participants taking lenvatinib/ placebo, or at every other cycle for participants receiving pembrolizumab monotherapy.</b> Participants may be dosed while results are pending. FT3 is acceptable if T3 cannot be determined.

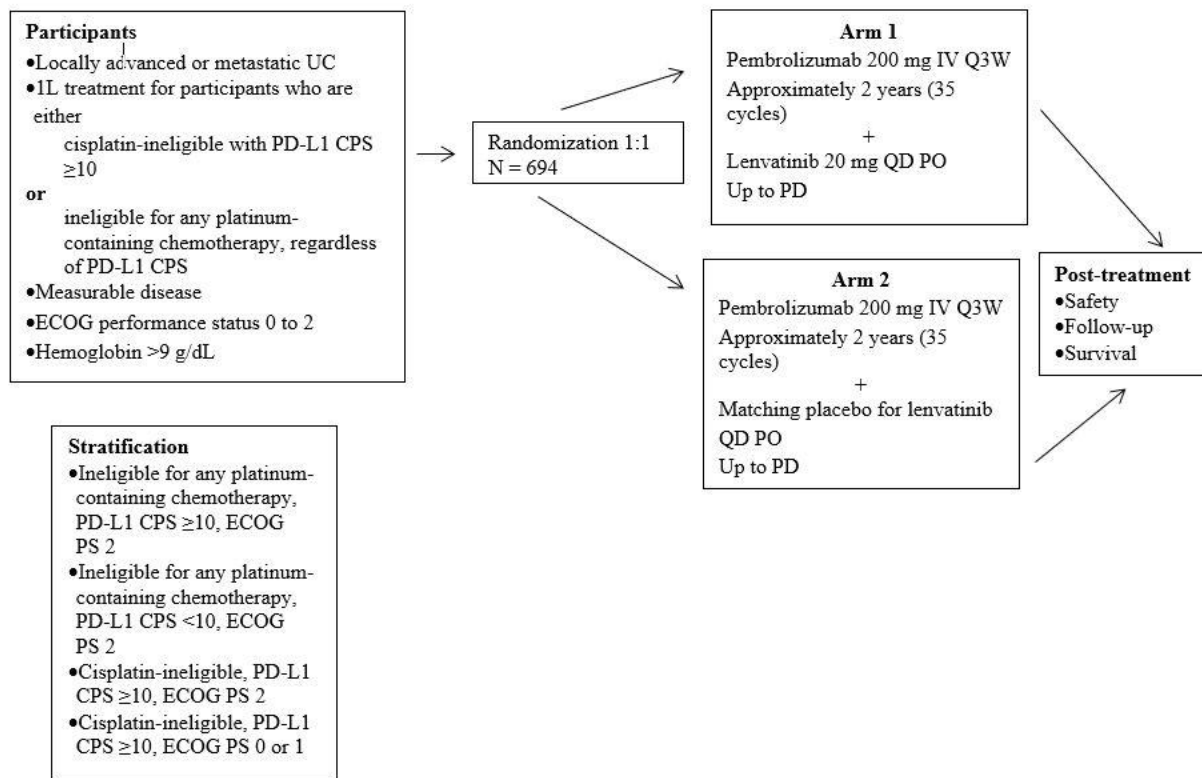
Trial Period	Treatment Cycle = 21 days							EOT	Post-treatment			Notes
	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18		Safety FU <sup>a</sup>	FU <sup>b</sup>	Survival FU	
Visit Timing/ Cycle Number	1	2	3	4	5	6 to 17	≥18	At D/C	30 days after D/C (+ 7 days)	Q12W	Q12W	All procedures are to be performed before administration of study intervention unless otherwise indicated.
Scheduling Window (days)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	+14	±7	±14	

Abbreviations: AE = adverse event; aPTT = activated partial thromboplastin time; β-HCG = beta human chorionic gonadotropin; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; CR = complete response; CT = computed tomography; C1 = cycle 1; CXDY = Cycle X Day Y; D/C = discontinuation; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOT = end of treatment; FT3 = free triiodothyronine; FT4 = free thyroxine; FU = follow-up; INR = international normalized ratio; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging; NSAE = nonserious adverse event; PD = progressive disease; PO = orally; PT = prothrombin time; PTT = partial thromboplastin time; QD = every day; Q12W = every 12 weeks; Q24W = every 24 weeks; QTcF = QT interval corrected with Fridericia's formula; SAE = serious adverse event; SC = second course; T3 = triiodothyronine; TSH = thyroid-stimulating hormone; WOCBP = women of childbearing potential.

<sup>a</sup>If the D/C visit takes place ≥30 days from the last dose of study intervention, a safety FU visit is not required. In that event, all procedures required for both the D/C visit and the safety FU visit will be performed at the D/C visit. The D/C date is the date when the participant discontinues all study intervention.

<sup>b</sup>For participants discontinuing SC treatment for reasons other than PD, follow-up visits and imaging continue until PD or initiation of a new anticancer therapy. Participants discontinuing SC treatment with PD will proceed directly to survival follow-up.

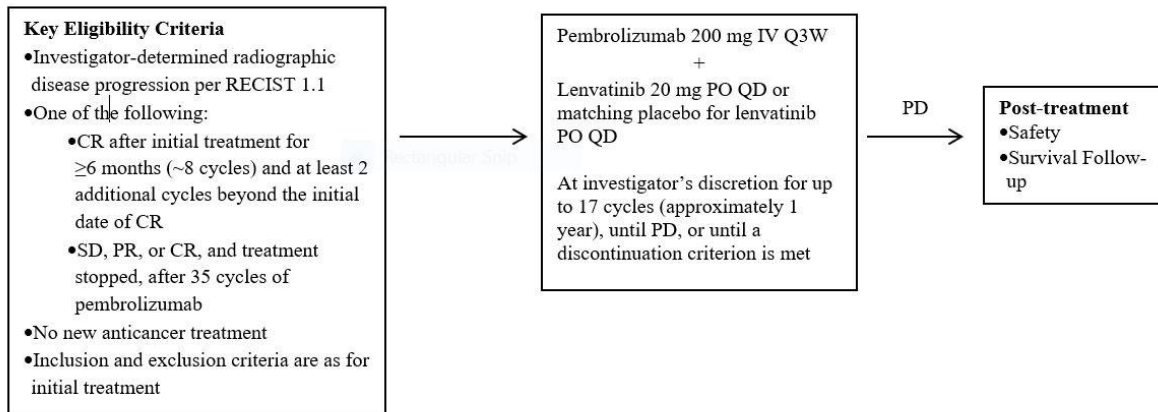
APPENDICE II



Abbreviations: 1L = first line; CPS = combined positive score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IV = intravenously; PD-L1 = programmed death ligand 1; PO = orally; PS = performance status; Q3W = every 3 weeks; QD = once daily; UC = urothelial carcinoma.

If pembrolizumab is discontinued because of toxicity, participants may continue receiving lenvatinib or placebo as long as they continue to show clinical benefit from the treatment. If lenvatinib or placebo is discontinued for any reason, pembrolizumab may be continued to complete the duration of 35 cycles of therapy unless there is a reason to discontinue pembrolizumab.

**Figure 1 Initial Treatment**



Abbreviations: CR = complete response; IV = intravenously; PD = progressive disease; PO = orally; PR = partial response; Q3W = every 3 weeks; QD = once daily; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; SD = stable disease.

If pembrolizumab is discontinued because of toxicity, participants may continue receiving lenvatinib or placebo as long as they continue to show clinical benefit from the treatment. If lenvatinib or placebo is discontinued for any reason, pembrolizumab may be continued to complete the duration of 17 cycles of therapy unless there is a reason to discontinue pembrolizumab.

**Figure 2 Second Course**