

## SINOSSI DEL PROTOCOLLO

---

**Studio internazionale multicentrico controllato randomizzato di fase III, in aperto, sul trattamento di prima linea con Durvalumab in combinazione con la chemioterapia standard e con Durvalumab in combinazione con Tremelimumab e la chemioterapia standard verso la chemioterapia standard in monoterapia in pazienti affetti da tumore uroteliale non operabile, localmente avanzato o metastatico**

---

### Coordinatore internazionale dello studio

Matthew Galsky, MD  
The Mount Sinai Hospital  
1 Gustave L. Levy Place  
New York, NY 10029-6574

### Razionale

Questo è uno studio di fase III, randomizzato, controllato, volto a valutare il profilo beneficio/rischio dell'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia di prima linea verso l'attuale chemioterapia SoC (*Standard of Care*). Dati i diversi schemi di somministrazione del trattamento e le durate del trattamento, lo studio è in aperto.

I bracci di trattamento saranno i seguenti:

- Braccio di Trattamento 1: durvalumab + SoC
- Braccio di Trattamento 2: durvalumab + tremelimumab + SoC
- Braccio di Trattamento 3: SoC

### Obiettivi e Endpoint

Obiettivo Primario	Endpoint/Variabile:
Valutare l'efficacia del Braccio di Trattamento 1 verso il Braccio di Trattamento 3 in termini di PFS/OS in pazienti con UC non operabile, localmente avanzato o metastatico	PFS mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR – Blinded Independent Central Review) in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>b</sup>

<b>Obiettivi Secondari</b>	<b>Endpoint/Variabile:</b>
Valutare l'efficacia del Braccio di Trattamento 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3 in termini di PFS/OS in pazienti con UC	PFS mediante BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>b</sup>  OS
Valutare l'efficacia del Braccio di Trattamento 1 rispetto al Braccio di Trattamento 3 in termini di OS24, PFS, APF12, ORR, DoR, DCR e PFS2 in pazienti con UC	OS24  PFS mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a</sup>  APF12, ORR, DoR e DCR mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a,b</sup>  PFS2 come definito dagli standard locali di pratica clinica
Valutare l'efficacia del Braccio di Trattamento 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3 in termini di OS24, PFS, APF12, ORR, DoR, DCR e PFS2 in pazienti con UC	OS24  PFS mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a</sup>  APF12, ORR, DoR e DCR mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a,b</sup>  PFS2 come definito dagli standard locali di pratica clinica
Valutare l'efficacia del Braccio di Trattamento 2 rispetto al Braccio di Trattamento 1 in termini di PFS e OS in pazienti con UC	OS  PFS mediante BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>b</sup>
Valutare l'efficacia del braccio di Trattamento 1 rispetto al Braccio di Trattamento 3 in termini di PFS (valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR), OS, OS24, APF12, ORR, DoR, DCR e PFS2 in pazienti con UC con bassi/negativi livelli di espressione di PD-L1	OS  OS24  PFS, APF12, ORR, DoR e DCR mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a,b</sup>  PFS2 come definito dagli standard locali di pratica clinica

Valutare l'efficacia del braccio di Trattamento 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3 in termini di PFS (valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR), OS, OS24, APF12, ORR, DoR, DCR e PFS2 in pazienti con UC con bassi/negativi livelli di espressione di PD-L1.	OS OS24 PFS, APF12, ORR, DoR e DCR mediante valutazioni effettuate dallo sperimentatore e BICR in base ai criteri RECIST 1.1 <sup>a,b</sup>  PFS2 come definito dagli standard locali di pratica clinica
Valutare i sintomi legati alla patologia, il funzionamento fisico e altri HRQoL nei pazienti nei Bracci di Trattamento 1 e 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3 usando il questionario EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30: Fatica, Dolore, Funzionamento Fisico e Stato di Salute Globale/QoL

<b>Obiettivo di Sicurezza</b>	<b>Endpoint/Variabile:</b>
Valutare i profili di sicurezza e tollerabilità dei Bracci di Trattamento 1 e 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3	AE, risultati di laboratorio, segni vitali e ECG

<b>Obiettivi Esplorativi:</b>	<b>Endpoint/Variabile:</b>
Esplorare irRECIST come metodologia di valutazione del beneficio clinico nei Bracci di Trattamento 1 e 2 rispetto al Braccio di Trattamento 3 mediante BICR	PFS e ORR mediante BICR in base a irRECIST
Valutare la PK di durvalumab nel Braccio di Trattamento 1 e di durvalumab e tremelimumab nel Braccio di Trattamento 2	Concentrazioni sieriche di durvalumab/tremelimumab  Parametri di PK (come il picco più alto e più basso di concentrazione, dati permettendo; campionamento ridotto)
Esaminare l'immunogenicità dei Bracci di Trattamento 1 e 2	Presenza di ADA per durvalumab e tremelimumab (risultati di conferma: positivi o negativi)
Valutare l'impressione complessiva del cambiamento da parte dei pazienti e la severità del loro stato di salute o i sintomi generali del tumore dall'inizio del trattamento di studio	Misure PGIC e PGIS a singola domanda

Valutare i sintomi correlati al trattamento direttamente dai pazienti usando il questionario PRO-CTCAE lista di domande	Domande PRO-CTCAE pre-specificate basate sui bracci di trattamento
Esplorare l'impatto del trattamento e della patologia nell'uso delle risorse sanitarie	Sarà monitorato l'uso delle risorse sanitarie, compresi i ricoveri ospedalieri, i ricoveri in unità di terapia intensiva e la lunghezza della degenza in ospedale
Esplorare l'impatto del trattamento e della patologia sullo stato di salute usando EQ-5D-5L	Il profilo dello stato di salute EQ-5D-5L, l'indice e il VAS saranno riportati per ogni visita
Valutare i profili di sicurezza e tollerabilità dei Bracci di Trattamento 1 e 2 basati sull'espressione di biomarcatori immuno-correlati	AE, esami fisici, risultati di laboratorio e segni vitali
Valutare i biomarcatori tumorali e le associazioni con i parametri di efficacia, che possono includere ma non sono limitati a TMB.	L'associazione di potenziali biomarcatori che possono includere ma non sono limitati a TMB, mutazioni specifiche, espressioni geniche (RNA), proteine, fattori solubili, citochine e marcatori tumore- e immuno-correlati nei campioni biologici (tra cui il tessuto tumorale, il sangue totale, il plasma, il siero e le urine) con i parametri di efficacia
Valutare i biomarcatori basati sulla circolazione e le associazioni con i parametri di efficacia, tra cui ma non solo il ctDNA	L'associazione di ctDNA, espressione genica del sangue totale, ecc. con le valutazioni di efficacia

<sup>a</sup> L'analisi sarà basata su valutazioni dello sperimentatore sistematicamente derivate in accordo a RECIST 1.1. Si veda la Sezione 9.5 per ulteriori dettagli.

<sup>b</sup> L'analisi sarà basata su valutazioni BICR in accordo a RECIST 1.1. Si veda la Sezione 9.5 per ulteriori dettagli.

ADA Anti-drug antibody; APF12 Proporzioni di pazienti vivi e senza progressione a 12 mesi dalla randomizzazione; BICR Blinded independent central review; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ctDNA Circulating tumor DNA; DCR Disease control rate; DNA Deoxyribonucleic acid; DoR Duration of response; EORTC QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; EQ-5D-5L European Quality of Life 5-Dimension, 5-level health state utility index; HRQoL Health-related quality of life; irRECIST Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ORR Objective response rate; OS Overall survival; OS24 Proporzioni di pazienti vivi a 24 mesi dalla randomizzazione; PD-L1 Programmed cell death ligand 1; PFS Progression-free survival; PFS2 Tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione; PGIC Patient Global Impression of Change; PGIS Patient Global Impression of Severity; PK Pharmacokinetics; PRO-CTCAE Patient-reported outcomes version of the CTCAE; QoL Quality of life; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versione 1.1; RNA Ribonucleic acid; SoC Standard of care; TMB Tumor mutational burden; TTR Time to response; UC Urothelial cancer; VAS Visual analog scale.

Un ulteriore obiettivo per soddisfare i requisiti FDA della Cina prevede di valutare la consistenza tra i soggetti cinesi in termini di efficacia e sicurezza per la valutazione del rischio/beneficio della terapia di combinazione durvalumab + SoC e della terapia di combinazione durvalumab + tremelimumab + SoC rispetto alla sola SoC.

### **Disegno dello studio:**

Questo è uno studio randomizzato, controllato, multi-centrico, internazionale, in aperto, di Fase III volto a determinare l'efficacia e la sicurezza della combinazione tra durvalumab ± tremelimumab e 6 cicli di chemioterapia standard (SoC) (cisplatino + gemcitabina o carboplatino + gemcitabina) seguita da monoterapia con durvalumab verso la sola SoC come chemioterapia di prima linea in pazienti con carcinoma a cellule transizionali documentato istologicamente e citologicamente (con istologia a cellule transizionali e mista con cellule transizionali/non transizionali) dell'urotelio (inclusi pelvi renali, ureteri, vescica urinaria e uretra), non operabile, localmente avanzato o metastatico (per esempio T4b, qualsiasi N; o qualsiasi T, N2-N3; o M1).

I pazienti saranno stratificati in base ai seguenti criteri:

- Livello di espressione di PD-L1 (alto o basso/negativo, basato sul saggio di Ventana; vedi Tabella 11)
- Stadio della malattia (per esempio T4b da solo e/o metastasi dei soli linfonodi [Si/No])
- Eleggibilità al cisplatino (sì verso no; vedi i criteri di Inclusione 8)

### **Periodo dello Studio:**

Data presunta di arruolamento del primo paziente Q3 2018

Data presunta di completamento dell'ultimo paziente Q3 2022

### **Numero di Soggetti:**

Lo studio prevede l'arruolamento di circa 1265 pazienti in tutto il mondo al fine di randomizzare (1:1:1) circa 885 pazienti al trattamento con durvalumab + SoC, durvalumab + tremelimumab + SoC, o SoC (cisplatino + gemcitabina o carboplatino + gemcitabina). Pertanto, in ciascuno dei bracci di trattamento saranno randomizzati circa 295 pazienti. La chiusura globale della coorte di arruolamento sarà definita come la chiusura del reclutamento in tutti i centri ad eccezione di quelli situati in Cina. La popolazione globale ITT (intent-to-treat) includerà tutti i pazienti randomizzati nella coorte globale. Una volta che l'arruolamento globale è terminato, il reclutamento in una coorte di espansione proseguirà in Cina fino al raggiungimento di un totale di circa 133 pazienti cinesi randomizzati. L'identificazione dei pazienti appartenenti alla coorte cinese sarà chiaramente definita in SAP e da un distinto Subject ID.

### **Trattamenti e durata di trattamento:**

Braccio di Trattamento 1: terapia di combinazione Durvalumab + SoC

- Durvalumab 1500 mg per infusione endovenosa (IV) ogni 3 settimane [q3w], a partire dalla Settimana 0 (Ciclo 1, Giorno 1) in combinazione con 6 cicli di chemioterapia SoC.

La monoterapia con Durvalumab (1500 mg per via IV) sarà continuata ogni 4 settimane [q4w] dopo la chemioterapia, fino alla progressione della malattia o fino a che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione. Si prega di notare che, se il peso di un paziente fosse 30 kg o inferiore ( $\leq 30$  kg), il paziente dovrebbe ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a 20 mg/kg di durvalumab q3w (o q4w dopo la chemioterapia) dopo consultazione tra lo sperimentatore e il medico di studio, fino a che il peso non superi i 30 kg ( $>30$  kg), punto in cui il paziente dovrebbe iniziare a ricevere il dosaggio stabilito di durvalumab 1500 mg q3w (o q4w dopo la chemioterapia).

- SoC: cisplatino per via IV (70 mg/m<sup>2</sup>) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Pazienti inleggibili al cisplatino: carboplatino per via IV (AUC - area sotto la curva - da 4,5 a 5; un'AUC di 4 è permessa solo se richiesto dalla pratica locale standard) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Se un paziente discontinua la terapia SoC prima di completare i 6 cicli di chemioterapia, durvalumab sarà somministrato ogni 4 settimane fino alla progressione della malattia o fino a che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso, o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione.

#### Braccio di Trattamento 2: terapia di combinazione Durvalumab + tremelimumab + SoC

- Durvalumab 1500 mg sarà somministrato attraverso un'infusione IV q3w, a partire dalla Settimana 0 (Ciclo 1, Giorno 1) per 6 cicli durante il periodo della chemioterapia e poi la monoterapia con durvalumab 1500 mg per infusione IV q4w, fino alla progressione della malattia o fino a che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso, o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione. Si prega di notare che, se il peso di un paziente fosse 30 kg o inferiore ( $\leq 30$  kg), il paziente dovrebbe ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a 20 mg/kg di durvalumab q3w (o q4w dopo la chemioterapia) dopo consultazione tra lo sperimentatore e il medico di studio, fino a che il peso non superi i 30 kg ( $>30$  kg), punto in cui il paziente dovrebbe iniziare a ricevere il dosaggio stabilito di durvalumab 1500 mg q3w (o q4w dopo la chemioterapia).
- Tremelimumab sarà somministrato solo per 4 cicli per infusione IV q3w, a partire dalla Settimana 0 (Ciclo 1, Giorno 1). Si prega di notare che, se il peso di un paziente fosse 30 kg o inferiore ( $\leq 30$  kg), il paziente dovrebbe ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a 1 mg/kg di tremelimumab q3w dopo consultazione tra lo sperimentatore e il medico di studio, fino a che il peso non superi i 30 kg ( $>30$  kg), punto in cui il paziente dovrebbe iniziare a ricevere il dosaggio stabilito di tremelimumab 75 mg q3w.
- SoC: cisplatino per via IV (70 mg/m<sup>2</sup>) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Pazienti inleggibili a cisplatino: carboplatino per via IV (AUC – area sotto la curva - da 4,5 a 5; un'AUC di 4 è permessa solo se richiesto dalla pratica locale standard) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Se un paziente

discontinua la terapia SoC prima di completare i 6 cicli di chemioterapia, tremelimumab sarà somministrato q4w per completare il totale di 4 dosi e durvalumab sarà somministrato q4w fino alla progressione della malattia o fino a che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso, o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione.

### Braccio di Trattamento 3: chemioterapia SoC

- cisplatino per via IV (70 mg/m<sup>2</sup>) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Pazienti ineleggibili a cisplatino: carboplatino per via IV (AUC – area sotto la curva - da 4,5 a 5; un'AUC di 4 è permessa solo se richiesto dalla pratica locale standard) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli, e gemcitabina per via IV (1000 mg/m<sup>2</sup>) i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, per 6 cicli. Se un paziente discontinua la terapia SoC prima di completare i 6 cicli di chemioterapia, il paziente entrerà nella fase di follow-up. Si dovrebbe fare qualunque sforzo per assicurare che il paziente completi tutti i 6 cicli.

### Durata del trattamento

Nei Bracci di Trattamento 1 e 2, il trattamento continuerà fino alla progressione della malattia (riferirsi all'Appendice F) a meno che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione.

Nei Bracci di Trattamento 1 e 2, se la chemioterapia SoC è discontinuata a causa di tossicità legata al trattamento, la monoterapia con durvalumab o durvalumab + tremelimumab potrebbero essere continuate a discrezione dello sperimentatore, quando la tossicità si risolve almeno al Grado 2 o meno. Notare: Se lo sperimentatore ritiene che un paziente sia pronto a ricominciare il trattamento prima che la tossicità si sia risolta al Grado 2 o inferiore, AstraZeneca dovrebbe essere consultata per un'eccezione a questa regola.

Nel Braccio di Trattamento 3, il trattamento continuerà per 6 cicli con la chemioterapia SoC (cisplatino + gemcitabina o carboplatino + gemcitabina), a meno che non ci sia una tossicità inaccettabile, un ritiro del consenso o che non sia soddisfatto un altro criterio di discontinuazione.

### Progressione durante il trattamento

Durante il periodo di trattamento, ai pazienti che sono clinicamente stabili a un'iniziale progressione di malattia (PD) definita dai criteri RECIST 1.1 sarà offerta l'opportunità di continuare il loro regime di trattamento assegnato fino a confermata progressione di malattia, purchè siano soddisfatti i seguenti criteri:

- Il paziente ha fornito il consenso informato, firmato, per la continuazione del trattamento di studio fino a conferma di PD.
- Il paziente non ha alcuna tossicità significativa, inaccettabile o irreversibile che indichi che continuare il trattamento non gioverà ulteriormente il paziente. Il paziente potrebbe

non aver manifestato una tossicità che richieda una permanente discontinuazione del trattamento di studio.

- Assenza di sintomi clinici o di segni che indichino una progressione di malattia clinicamente significativa accompagnata da un declino nello stato di performance WHO/ECOG maggiore di 1.
- Assenza di una rapida progressione di malattia o minaccia agli organi vitali o a sedi anatomiche critiche (per esempio metastasi del sistema nervoso centrale, insufficienza respiratoria dovuta alla compressione del tumore o del midollo spinale) che richiedano interventi medici alternativi urgenti.
- Il paziente soddisfa ancora i criteri di eleggibilità per questo studio (si veda la Sezione 5.1 e 5.2) con l'eccezione dei criteri di inclusione 6, 9, 10 e 11 e i criteri di esclusione 12, 17, 18 e 21.

Una scansione di follow-up deve essere effettuata dopo l'iniziale PD definita dai criteri RECIST 1.1, preferibilmente durante la successiva (e non più tardi della successiva) visita programmata di imaging, e non meno di 4 settimane dopo la prima valutazione di PD. Questo esame è valutato usando i criteri *Confirmation of Radiological Progression* sottolineati nell'Appendice F. Subito dopo la conferma di PD, i pazienti devono discontinuare il farmaco di studio ed entreranno nel follow-up per la sopravvivenza.

### **Follow-up dei pazienti dopo la discontinuazione del farmaco di studio**

I pazienti che hanno discontinuato il trattamento per aver ricevuto il numero massimo di cicli di chemioterapia (solo il Braccio di Trattamento 3), per tossicità, peggioramento dei sintomi o progressione di malattia, o che hanno iniziato una successiva terapia antitumorale, andranno incontro a un periodo di follow-up con valutazioni del tumore, fino a PD definita da RECIST 1.1 più una scansione aggiuntiva di follow-up o fino alla morte (qualunque delle due si verifichi prima), e verranno seguiti per la sopravvivenza. Il crossover all'interno dello studio non è consentito

### **Sopravvivenza**

Tutti i pazienti randomizzati nello studio dovrebbero essere sottoposti a follow-up per la sopravvivenza.

### **Fase successiva al Data cut-off (DCO)**

I pazienti che al momento del data cut-off (DCO) finale e alla chiusura del database continuano a ricevere beneficio dal trattamento a loro assegnato, possono continuare a ricevere il trattamento assegnato fino a conferma di PD. Per i pazienti che continuano a ricevere il trattamento con durvalumab dopo il DCO finale e la chiusura del database, si raccomanda che i pazienti continuino le visite programmate al centro e che gli sperimentatori monitorino i risultati di laboratorio sulla sicurezza dei pazienti prima e, periodicamente, durante il trattamento con durvalumab al fine di gestire gli AE in accordo alle linee guida *Dosing Modification and Toxicity Management* di durvalumab (vedi Sezione 8.4.5).



Codice Studio:	D933SC00001	CSP	1.0	Data:	05/06/2018
Principio attivo	Durvalumab e Tremelimumab	Sinossi italiana Versione	1	Data:	27/08/2018

Nell'eventualità che uno studio di roll-over o di estensione della sicurezza sia disponibile al momento del DCO finale e della chiusura del database, i pazienti che in quel momento stanno ricevendo il trattamento con durvalumab potrebbero essere inseriti in tali studi, e lo studio in corso giungerebbe alla sua fine. Lo studio di roll-over o di estensione della sicurezza assicurerebbe la continuazione del trattamento con valutazioni come richiesto dal protocollo dello studio di roll-over o di estensione della sicurezza. Qualsiasi paziente a cui venga proposto di essere inserito in tali studi riceverà un nuovo consenso informato.

### **Data Monitoring Committee:**

Un *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) comprendente esperti indipendenti sarà stabilito per effettuare una valutazione ad interim della sicurezza di durvalumab ± tremelimumab in combinazione con la chemioterapia SoC in questa popolazione e in pazienti giapponesi. L'IDMC si riunirà periodicamente durante lo studio (si veda la Sezione 9.6.1). In seguito ad ogni riunione, l'IDMC riporterà l'outcome ad AstraZeneca e potrebbe raccomandare alcuni cambiamenti nella conduzione dello studio.

Dettagli completi su procedure, processi e analisi ad interim dell'IDMC si possono trovare nello specifico documento relativo all'IDMC.

### **Metodi Statistici**

L'obiettivo primario di questo studio è valutare l'efficacia di durvalumab + SoC verso la sola SoC in termini di *progression-free survival* (PFS) e *overall survival* (OS) nella popolazione ITT. Gli obiettivi secondari sono valutare PFS e OS per la terapia di combinazione durvalumab + tremelimumab + SoC verso la sola SoC in pazienti UC con livello di espressione di PD-L1 basso/negativo e in tutti i pazienti UC, qualunque sia il loro livello di espressione di PD-L1; la proporzione di pazienti vivi a 24 mesi dalla randomizzazione; la proporzione di pazienti vivi e liberi da progressione a 12 mesi dalla randomizzazione; il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta, il tasso di controllo della patologia e il tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione per la terapia di combinazione durvalumab + SoC verso SoC e per la terapia di combinazione durvalumab + tremelimumab + SoC verso SoC nei pazienti UC con PD-L1 basso/negativo e in tutti i pazienti UC, così come PFS e OS per la terapia di combinazione durvalumab + tremelimumab + SoC verso la terapia di combinazione durvalumab + SoC nei pazienti con UC.

Al fine di controllare rigorosamente l'errore di Tipo I a due code, l'alfa 5 % sarà diviso in livelli di significatività di 1,5 % e 3,5 % e sarà usato per l'analisi di PFS e OS, rispettivamente, in pazienti con UC.

Se il tasso medio di rischio (HR) veritiero per la PFS è 0,70 per durvalumab + SoC verso SoC, circa 419 eventi PFS (71 % di maturità) determineranno una potenza del 90 % nel dimostrare una differenza statisticamente significativa per PFS con un livello di significatività a due code dell'1,5 %; ciò si traduce in un beneficio nella mediana di PFS di 3,2 mesi sui 7,2 mesi con la SoC se PFS è distribuita esponenzialmente. La più piccola differenza nel trattamento che sarebbe statisticamente significativa è un HR di 0,79.

Se l'HR veritiero per la OS è 0,72 per durvalumab + SoC verso SoC, circa 450 eventi di morte (76 % di maturità) determineranno una potenza di almeno il 90 % nel dimostrare una differenza statisticamente significativa per OS, assumendo un livello di significatività a due code

Codice Studio:	D933SC00001	CSP	1.0	Data:	05/06/2018
Principio attivo	Durvalumab e Tremelimumab	Sinossi italiana Versione	1	Data:	27/08/2018

dell'2,86 %; ciò si traduce in un beneficio nella mediana di OS di 4,7 mesi sui 12,0 mesi con la SoC se OS è distribuita esponenzialmente. La più piccola differenza nel trattamento che sarebbe statisticamente significativa è un HR di 0,81.

Due analisi ad interim saranno effettuate su OS. La prima sarà condotta al momento dell'analisi primaria di PFS quando si siano verificati circa il 70 % di eventi previsti per l'analisi finale di OS, e la seconda sarà condotta quando si siano verificati circa il 85 % di eventi previsti per l'analisi finale di OS nei bracci di trattamento durvalumab + SoC e SoC.

I dati provenienti da tutti i cicli di trattamento saranno combinati nella presentazione dei dati di sicurezza. Gli eventi avversi (AE; sia secondo la terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* sia secondo la classifica *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) saranno elencati individualmente per paziente. Il numero di pazienti che manifestano ciascun AE sarà sintetizzato per braccio di trattamento e grado CTCAE. Altri dati di sicurezza saranno valutati in termini di esame fisico, biochimica, ematologia, segni vitali ed elettrocardiogramma. Alla fine dello studio, verranno prodotte appropriate sintesi di tutti i dati relativi alla sicurezza, come definito nel Piano di Analisi Statistica (SAP).