

Protocollo OSE2101C301 Riepilogo del protocollo

Titolo	Sperimentazione clinica di fase III randomizzata a gruppi paralleli di OSE2101 come seconda o terza linea rispetto al trattamento standard (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti HLA-A2 positivi con cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato (IIIB) inadatto per la radioterapia o metastatico (IV). (OSE2101C301).
Razionale per la versione 4.0	<p>Lo sviluppo di OSE2101 nell'NSCLC avanzato è stato organizzato inizialmente con uno studio comparativo randomizzato verso docetaxel/pemetrexed in pazienti dopo il fallimento della chemioterapia di 1^a linea, o il fallimento della terapia di 2^a linea con inibitori del checkpoint immunitario (ICI).</p> <p>In questo protocollo ATALANTE 1, si è tenuto conto del recente inserimento degli ICI nella strategia di trattamento dell'NSCLC avanzato, poiché la randomizzazione è stata stratificata secondo il precedente impiego di ICI nei pazienti selezionati per lo studio.</p> <p>Il protocollo è stato modificato successivamente (V3.0), quando sono stati pubblicati i nuovi risultati con gli ICI come terapia di 1^a linea nell'NSCLC. Pertanto, in questa nuova versione 3.0 era possibile l'inserimento di pazienti non solo dopo il fallimento della chemioterapia di 1^a linea o degli ICI di 2^a linea, ma anche dopo l'impiego di un ICI di 1^a linea.</p> <p>Tuttavia, poco dopo l'implementazione di questa versione modificata del protocollo, l'IDMC in seguito al riesame dei dati su 105 pazienti con 26 eventi di decesso ha raccomandato di eseguire una nuova valutazione sui dati più maturi, quando il numero di eventi di decesso è raddoppiato, e nel frattempo di sospendere l'arruolamento dei pazienti. Quando è stata attuata la raccomandazione erano già stati inclusi 131 pazienti.</p> <p>I pazienti già arruolati nello studio hanno continuato il trattamento, mentre non ne sono stati arruolati di nuovi.</p> <p>L'IDMC ha eseguito la nuova valutazione nel novembre 2017 e ha espresso la raccomandazione di:</p> <ol style="list-style-type: none">1) continuare la sospensione dell'arruolamento nel sottogruppo "Senza precedente impiego di ICI";2) riaprire l'arruolamento per il sottogruppo "Precedente impiego di ICI". <p>Il Comitato direttivo ha adottato la decisione di seguire la raccomandazione dell'IDMC e di continuare l'arruolamento in questa popolazione selezionata con precedente impiego di ICI.</p> <p>Il Comitato ha deciso di continuare lo studio e modificare il protocollo, senza apertura del cieco sui dati per l'analisi, anziché eseguire un'analisi in aperto e utilizzare i dati per generare ipotesi per configurare un nuovo disegno di studio, al fine di non perdere i pazienti già arruolati.</p> <p>Lo scopo di questo emendamento è perciò aggiornare il disegno dello studio, i criteri di inclusione/esclusione e l'analisi statistica, inclusa la numerosità campionaria, nonché altri punti supplementari che saranno illustrati di seguito.</p> <p>È stato necessario modificare il disegno per diverse ragioni. L'arruolamento nel sottogruppo "Precedente impiego di ICI" costituiva solo il 29% del totale, con la conseguente impossibilità di stabilire, in questo sottogruppo con flusso di arruolamento limitato, un'ipotesi di arruolamento in grado di corrispondere a quella originale proposta per l'intera popolazione. Vi è una forte esigenza medica</p>

quando il tumore nei pazienti trattati con ICI progredisce, poiché non esiste una terapia di salvataggio consolidata. Nello specifico, docetaxel/pemetrexed non sono registrati come terapia di salvataggio dopo il fallimento di ICI, sebbene rappresentino delle opzioni sulla base di un consenso informale, secondo le linee guida ASCO 2017 [Hanna 2017] (non citato nelle linee guida ESMO 2016 [Novello 2016]), come terapia di 3^a linea dopo chemioterapia con o senza ICI.

Di recente, sono state pubblicate evidenze che descrivono l'esito del trattamento dopo il fallimento di ICI, derivanti principalmente dalla terapia post-progression in uno studio di fase III randomizzato [Gandara 2017] e da programmi di accesso allargato agli ICI [Girard 2017] come trattamento di seconda linea. In questo contesto, l'OS dopo chemioterapia di salvataggio è compresa tra 7,8 mesi (IC al 95% 7,0-8,8) e 8,7 mesi (IC al 95/ 6,0-11,8), ma potrebbe essere sovrastimata dalla selezione dei pazienti e non è chiaro come e perché sia stato scelto il farmaco utilizzato.

Esiste un solido razionale immunologico per la somministrazione sequenziale del trattamento con neo-epitopi, come OSE2101, dopo il fallimento di ICI con un meccanismo di escape immunologico dovuto a esaurimento delle cellule T con una perdita progressiva della funzione effettrice delle cellule T (Catakovic et al; 2017). Il meccanismo d'azione dei neo-epitopi è ridare vigore a linfociti T citotossici effettori specifici.

In questa versione 4.0 del protocollo ATALANTE 1, si propone quindi:

- a) di modificare la definizione della popolazione, per corrispondere alla raccomandazione dell'IDMC di includere solo i pazienti che hanno ricevuto una precedente terapia con ICI. Tuttavia, si è ritenuto che avere la chemioterapia come terapia di 2^a linea dopo ICI di 1^a linea avrebbe prolungato eccessivamente la durata del sequenziamento da ICI a OSE2101 e che non fosse ottimale mantenere questi pazienti (ICI di 1^a linea seguiti da chemioterapia di 2^a linea) nei criteri di inclusione;
- b) il disegno dello studio è modificato da studio di fase III confermativo a studio di fase II/III in 2 step con:

- un disegno di fase II a uno stadio (Fleming) randomizzato in rapporto 2:1 non comparativo per il 1° step, con un braccio OSE2101 sperimentale e un gruppo di controllo di pazienti trattati con docetaxel/pemetrexed.

Nel braccio OSE2101 sperimentale, vengono considerate le seguenti ipotesi:

H0 (nulla): 25% del tasso di sopravvivenza complessiva a 12 mesi (non è interessante perseguire ulteriori indagini)

H1 (alternativa): 40% del tasso di sopravvivenza complessiva a 12 mesi (giustifica ulteriori indagini in uno studio di fase II comparativo o studio di fase III).

Il gruppo di controllo sarà utilizzato come strumento di calibrazione in questa popolazione, per documentare la soglia di efficacia prestabilita per OSE2101, ma non sarà testato in modo comparativo. Il rapporto di randomizzazione 2:1 non avrà alcun impatto sui calcoli della potenza per il braccio sperimentale e consentirà di raggiungere più rapidamente un punto di decisione, poiché una quota maggiore di pazienti sottoposti a screening sarà randomizzata al braccio sperimentale, a scapito della

precisione della calibrazione dell'OS in questo gruppo non comparativo;

- seguito da un 2° step per la fase III comparativa randomizzata in rapporto 1:1, in caso di successo del 1° step.

Lo step 1 e 2 combinati, lo studio è concepito per rilevare con una potenza dell'80% un hazard ratio di 0,700 con un test dei ranghi logaritmici bilaterale al livello di significatività del 5%, supponendo una OS mediana di 7,0 mesi per il braccio di controllo e di 10,0 mesi per il braccio sperimentale.

Se emergeranno nuove opzioni di trattamento dopo il fallimento di precedenti ICI durante il periodo della fase 2, la fase 3 sarà riadattata per considerare tali opzioni. Nuove ipotesi potrebbero essere generate per i calcoli della potenza e anche il trattamento di confronto potrebbe essere rivisto in questo campo in rapida evoluzione.

Altre modifiche sono state ritenute appropriate per continuare questo studio:

- **Classificazione dei criteri per l'analisi di efficacia**

La sopravvivenza senza progressione di malattia (PFS) è stata di recente messa in discussione come endpoint adeguato nella valutazione degli ICI come trattamento di 2^a linea nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, con incoerenze tra gli esiti di OS e PFS negli studi randomizzati, significativamente [Borghaei 2015] o non significativamente inferiori a quelli del controllo [Herbst 2016] e [Fehrenbacher 2016 - appendice].

Pertanto, l'ordine gerarchico pianificato per l'analisi dei criteri secondari sarà modificato. Si è deciso di non considerare più la PFS come primo criterio secondario da testare, bensì di utilizzare il tasso di controllo della malattia, la qualità della vita seguita dalla PFS in questa classifica, mentre gli altri criteri saranno esplorativi.

- **Segnalazione degli eventi avversi**

Nelle versioni precedenti del protocollo vi erano alcune ambiguità riguardo al periodo di segnalazione per gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi. Esso era fissato a 4 settimane dopo la somministrazione del farmaco, ma, poiché l'intervallo tra le somministrazioni del farmaco per OSE2101 si estenderà fino a 3 mesi nel 2° anno di trattamento, i ricercatori erano incerti riguardo all'eventualità che gli eventi avversi verificatisi più di 4 settimane dopo la precedente iniezione dovessero essere segnalati. È necessario chiarire che i periodi di segnalazione si estendono a 4 settimane dopo la somministrazione finale del farmaco e, a meno che non vi sia un'interruzione del trattamento, deve essere considerato il calendario di somministrazione, e tutti gli eventi avversi che si verificano tra 2 somministrazioni del farmaco devono essere segnalati e solo una volta eseguita l'iniezione finale il periodo di segnalazione deve essere fissato a 4 settimane.

- **Randomizzazione centrale**

A causa della modifica dei criteri di inclusione, con tutti i pazienti sottoposti a precedente trattamento con ICI, il fattore di stratificazione della randomizzazione "precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario (sì vs no)" non è più applicabile. Il terzo criterio di stratificazione della randomizzazione sarà sostituito dal grado di linea della terapia con ICI prima dell'inserimento, ossia terapia di 1^a linea vs terapia di 2^a linea.

	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up dei pazienti già inclusi nello studio ma con i precedenti criteri di inclusione Per i pazienti inseriti prima di questo emendamento dello studio, in accordo con le versioni precedenti del protocollo, è previsto il follow-up secondo il protocollo approvato e le informazioni riguardo alla loro sopravvivenza saranno utilizzate per l'analisi indipendente di questo periodo iniziale dello studio. • Segnalazione dello stato PD-L1 allo screening Si invita fermamente a segnalare lo stato PD-L1 allo screening, utilizzando i test già disponibili (specificare risultati e metodi) oppure dopo avere inviato i vetrini per l'analisi centrale e, solo se non sono disponibili tessuti e non sono stati eseguiti test in precedenza, lo stato PD-L1 può essere omesso.
Obiettivi	<p>Step 1 rivisto (fase II) fase II a uno stadio (Fleming) non comparativa randomizzata in rapporto 2:1</p> <p>Obiettivo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare il tasso di sopravvivenza complessiva (OS) a 12 mesi in pazienti HLA-A2 positivi con NSCLC localmente avanzato (IIIB) o metastatico (IV) come terapia di 2^a o 3^a linea dopo il fallimento di regimi a base di inibitori del checkpoint. <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descrivere misure secondarie di efficacia clinica, fra cui il tasso di controllo della malattia (DCR) a 6 e 12 mesi, la qualità della vita correlata alla salute e la PFS, il tasso di risposta oggettivo (ORR) e valutare la durata della risposta (DR) • Valutare la sicurezza e la tollerabilità nei 2 bracci di trattamento • Descrivere gli esiti riferiti dal paziente (PRO), i sintomi del cancro al polmone collegati alla malattia/al trattamento e lo stato di salute generale. <p>Step 2 rivisto (fase III condizionata) fase III randomizzata comparativa</p> <p>Obiettivo primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dimostrare che OSE2101 è superiore al trattamento di controllo con riferimento alla OS in pazienti HLA-A2 positivi con NSCLC localmente avanzato (IIIB) o metastatico (IV) come terapia di 2^a o 3^a linea, dopo il fallimento di regimi a base di inibitori del checkpoint. <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare misure secondarie di efficacia clinica, fra cui il DCR a 6 mesi, la qualità della vita e la PFS • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di OSE2101 rispetto al gruppo di controllo <p>Obiettivi di esplorazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare altri criteri di progressione, ORR, DCR a 12 mesi, DR e PRO con riferimento ai sintomi del cancro al polmone collegati alla malattia/al trattamento e stato di salute generale in entrambi i bracci di trattamento

Disegno	Studio di fase II/III in aperto, multicentro, controllato, gruppo parallelo, in 2 step		
Durata prevista dello studio	Primo soggetto Prima visita	Q1 2016	Ultimo soggetto Ultima visita (Step 1) Ultima visita (Step 2)
			Q4 2019 Q4 2022
Centri / Paese	Da 80 a 125 centri circa nell'Unione europea, Nord America e altri paesi.		
Soggetti / Gruppi	<p>Step 1 (fase II) Secondo le ipotesi sopra descritte e un disegno di fase II a uno stadio (Fleming) non comparativo randomizzato, con un errore di I tipo (alfa) unilaterale di 2,5% e una potenza dell'80%, devono essere disponibili 84 pazienti valutabili per l'analisi nel Braccio A (OSE2101). Nel campo dell'immunoterapia del cancro al polmone in rapida evoluzione, la decisione se perseguire o meno lo sviluppo di OSE2101 deve essere presa in un tempo ragionevole. Pertanto, per limitare il numero totale di pazienti necessari nello step 1, si utilizzerà un rapporto di randomizzazione 2:1 a ricevere OSE2101 (Braccio A) o pemetrexed o docetaxel (Braccio B) per i nuovi pazienti arruolati quando entra in vigore la versione 4.0 del protocollo. Prima della sospensione dell'arruolamento, sono stati reclutati in totale 38 pazienti. Per due di questi 38 pazienti non erano disponibili informazioni sulla sopravvivenza, a causa della revoca del consenso subito dopo la randomizzazione e pertanto non sono valutabili, lasciando in tal modo 36 pazienti valutabili a 12 mesi. Sulla base di un rapporto di randomizzazione 1:1 utilizzato fino alla sospensione dell'arruolamento, circa metà di questi 36 pazienti dovevano essere stati assegnati a ciascun braccio; perciò è necessario arruolare $84 - 36/2 = 66$ nuovi pazienti nel braccio A (OSE2101) e, sulla base di un rapporto di randomizzazione 2:1, è necessario arruolare $66/2 = 33$ nuovi pazienti nel braccio B, portando a un totale di 99 nuovi pazienti valutabili. Con un tasso previsto del 7% di pazienti non valutabili a 12 mesi o ritirati, in totale saranno randomizzati 108 nuovi pazienti per lo step 1.</p> <p>Step 2 (fase III) Per lo step 2, un rapporto di randomizzazione 1:1 è il più potente per un dato numero di pazienti in un'analisi comparativa. Tutti i pazienti randomizzati prima della sospensione dell'arruolamento nel sottogruppo di pazienti con precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario e tutti i pazienti inclusi nello step 1/Fase II saranno seguiti durante lo step 2/Fase III. Pertanto, l'analisi finale della popolazione totale dovrebbe essere una combinazione di pazienti arruolati prima della sospensione dell'arruolamento (rapporto = 1:1) nello step 1 (rapporto = 2:1) e nello step 2 (rapporto = 1:1) e il rapporto combinato sarà compreso tra 2:1 e 1:1. Lo studio è concepito per rilevare un hazard ratio di 0,700 con una potenza dell'80% utilizzando un test dei ranghi logaritmici bilaterale al livello di significatività del 5% e un rapporto di randomizzazione 1,25:1 e supponendo una OS mediana di 7 mesi per il braccio di controllo e di 10 mesi per il braccio sperimentale. Al fine di raggiungere una potenza dell'80%, sono richiesti in totale 250 eventi nel caso di un rapporto 1,25:1. L'osservazione di 250 eventi richiederebbe in totale 301 pazienti, se i pazienti fossero uniformemente inclusi nell'arco di un periodo di arruolamento di 24 mesi, seguito da un follow-up di 12 mesi dopo l'ultima</p>		

	<p>inclusione. Ciò non corrisponde alla realtà dello studio, poiché i pazienti reclutati prima della sospensione dell'arruolamento avranno un follow-up prolungato a causa della loro precoce inclusione, tuttavia il numero di 250 eventi rimane valido. Con un tasso previsto del 7% di pazienti persi al follow-up, si punterà al raggiungimento di un totale cumulativo di 325 pazienti al termine dello step 2, che può essere tuttavia ridotto se i 250 eventi vengono osservati prima (si tratta di uno studio basato sugli eventi).</p> <p>Il numero di pazienti per lo studio di fase III step 2 può essere rivalutato sulla base dei risultati della fase II step 1 e dello stato dell'arte riguardo al trattamento dell'NSCLC.</p> <p>N.B.: Tutti i pazienti inclusi nello studio saranno monitorati fino agli eventi di decesso o alla cessazione dello studio, o alla decisione di ritirarsi dallo studio, anche dopo una modifica della terapia per progressione, poiché il criterio principale è l'OS e poiché tutti i pazienti inclusi nello strato post-ICI saranno mantenuti per l'analisi finale.</p> <p>I pazienti inclusi all'interno del sottogruppo "Senza precedente trattamento con ICI" prima della sospensione dell'arruolamento in questo sottogruppo continueranno il trattamento come previsto nella versione 3 del protocollo, secondo l'ultima raccomandazione dell'IDMC. Essi saranno descritti separatamente nell'analisi finale.</p>
Periodi dello studio	<p>La durata complessiva dello studio per un singolo soggetto dipenderà dalla sopravvivenza del soggetto stesso, inclusi i seguenti periodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pre-screening: il test HLA-A2 (se non effettuato di routine) può essere effettuato in qualunque momento prima dell'inclusione (è disponibile un modulo di consenso specifico) • Screening: da 1 a 35 giorni prima della somministrazione del trattamento. • Randomizzazione: base per il calcolo della OS. • Trattamento: il Giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni per 6 cicli per entrambi i bracci; poi ogni 2 mesi fino al termine del primo anno e poi ogni tre mesi per il braccio OSE2101 (Braccio di trattamento A); ogni 3 settimane per pemetrexed o docetaxel (Braccio di trattamento B). I cicli di trattamento verranno ripetuti fino alla inequivocabile progressione della malattia definita da RECIST 1.1, come determinata dallo sperimentatore, alla inaccettabile tossicità o al ritiro del consenso. • Fine del trattamento: 4 settimane dopo la somministrazione dell'ultimo trattamento per ottenere le valutazioni dalle 4 precedenti settimane o 6 settimane per le valutazioni del tumore. • Follow up: ogni 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento per lo stato di sopravvivenza post-trattamento.
Criteri di inclusione	<p>Protezione dei soggetti dello studio e conformità</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Documento di consenso informato firmato e datato indicante che il paziente è stato informato di tutti gli aspetti pertinenti dello studio prima dell'arruolamento. 2. Disponibilità e capacità di rispettare le visite stabilite, i piani di trattamento, i test di laboratorio e altre procedure dello studio.

Demografia

3. Uomini o donne, 18 anni di età o oltre.

Diagnosi e trattamento del cancro

4. Diagnosi di NSCLC, dimostrato istologicamente o citologicamente essere localmente avanzato (IIIB), non trattabile con radioterapia, oppure metastatico (fase IV), secondo la settima edizione di Tumore, nodo, metastasi (TNM) nel cancro al polmone, pubblicata dalla International Union Against Cancer e dall'American Joint Committee on Cancer.

5. Soggetti con ricorrenza o progressione della malattia:

- Dopo terapia con un inibitore del checkpoint immunitario e chemioterapia a base di platino
 - chemioterapia di 1° linea seguita da inibitore del checkpoint di 2° linea
 - oppure combinazione di 1° linea di inibitore del checkpoint e chemioterapia

6. Soggetti con lesioni misurabili o non misurabili.

7. I soggetti devono esprimere il fenotipo HLA-A2 in base a valutazione sierologica.

8. I soggetti devono essere considerati adatti alla chemioterapia con almeno uno degli agenti pemetrexed o docetaxel.

9. I soggetti con metastasi cerebrali sono idonei se trattati (radioterapia cerebrale completa, radioterapia stereotassica, chirurgia) e se non hanno sintomi (tranne che per i segni e i sintomi relativi alla terapia del sistema nervoso centrale) per almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento assegnato e non stanno assumendo alcun farmaco proibito (fare riferimento alla sezione 4.3.5).

10. Eventuali chemioterapie, immunoterapie, radioterapie o terapie chirurgiche precedenti devono essere state completate almeno 3 settimane prima dell'inizio della somministrazione del farmaco dello studio.

11. Eventuali tossicità derivanti da terapie precedenti devono essere state ricondotte a un livello \leq al Grado 1 (tranne l'alopecia).

Stato clinico

12. Stato di performance ECOG 0-1.

13. Adeguata funzione degli organi, come definita da tutti i seguenti criteri:

- Albuminemia > 25 g/l
- Aspartato aminotransferasi sierica (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) sierica $\leq 1,5$ x limite superiore della normalità (ULN) con fosfatasi alcalina $\leq 2,5$ x ULN, o AST e ALT ≤ 5 x ULN se le anomalie della funzione epatica sono dovute a metastasi epatiche
- Bilirubina totale nel siero $\leq 1,5$ x ULN
- Conta assoluta dei neutrofilari (ANC) ≥ 1500 μ l
- Piastrine ≥ 100.000 μ l
- Emoglobina $\geq 9,0$ g/dl (in assenza di trasfusioni entro 2 settimane prima della randomizzazione)
- Clearance della creatinina (in base alla formula di Cockcroft-Gault modificata) ≥ 45 ml/min.

Criteria di esclusione	<p>Diagnosi e trattamento del cancro</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma polmonare a piccole cellule/misto NSCLC con componenti a piccole cellule o altro cancro polmonare neuroendocrino (carcinoidi tipici e atipici, carcinomi neuroendocrini a grandi cellule). Carcinoma a grandi cellule. 2. I pazienti con NSCLC che sia un carcinoma in modo predominante a cellule squamose e pazienti che abbiano assunto docetaxel nell'ambito della precedente chemioterapia non saranno idonei allo studio. 3. Trattamento attuale o precedente con terapia sperimentale in un altro studio clinico terapeutico (interrotto meno di 4 settimane prima dell'inizio del trattamento dello studio). 4. Pazienti il cui tumore porti una mutazione del gene EGFR che sensibilizza i tumori al riarrangiamento di TKI (EGFR esone 18-21) o ALK. 5. Immunoterapia in corso (inibizione del checkpoint, immunoterapia antigene che, secondo il programma, continuerebbe in concomitanza con lo studio). 6. Compressione del midollo spinale (tranne se trattata in modo che il paziente abbia raggiunto un buon controllo del dolore e una funzionalità neurologica stabile o ripristinata), meningite carcinomatosa o malattia leptomeningea. 7. I pazienti con istologia a cellule squamose o istologia a cellule non squamose precedentemente trattati con pemetrexed e con una controindicazione al docetaxel con neuropatia di grado ≥ 2 o reazione di ipersensibilità a farmaci contenenti polisorbato 80 (Tween 80), in quanto potrebbero essere casualmente assegnati al Braccio di trattamento B. <p>Anamnesi medica e stato clinico</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Pazienti con condizioni che richiedano trattamento sistemico con corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressivi. 9. Trattamento con corticosteroidi nelle ultime 3 settimane prima dell'inclusione, tranne che per uso topico, oculare, intra-articolare, intranasale, e corticosteroidi per via inalatoria con assorbimento sistemico minimo (per es. con una dose ≤ 500 microgrammi di beclometasone o equivalente per steroidi inalati) o dosi di steroidi di sostituzione surrenale ≤ 10 mg al giorno equivalente di prednisone che sono consentiti. 10. Una condizione riconosciuta di immunodeficienza, incluse l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e altre immunodeficienze cellulari, ipogammaglobulinemia o disammaglobulinemia; soggetti con immunodeficienze ereditarie, congenite o acquisite. 11. Pazienti con malattie autoimmuni, con l'eccezione del diabete di tipo I o ipotiroidismo trattato. 12. Pazienti con malattie interstiziali polmonari. 13. Pazienti con epatite B o C attiva. 14. Altre condizioni maligne: i pazienti non saranno idonei qualora abbiano evidenza di malignità attive (eccetto tumore cutaneo non melanomatoso, cancro cervicale localizzato o cancro alla prostata localizzato e presumibilmente guarito). 15. Altre grave condizioni, acute o croniche, di carattere medico o psichiatrico, o anomalie di laboratorio che comporterebbero, a giudizio del ricercatore e/o dello sponsor, un rischio eccessivo collegato alla partecipazione allo studio o alla somministrazione del farmaco dello studio e che renderebbero di conseguenza inappropriato l'ingresso del paziente nello studio.
-------------------------------	---

	<p>16. Le pazienti donne devono essere chirurgicamente sterili o in stato di post-menopausa, oppure devono accettare di utilizzare contraccezione efficace durante il periodo dello studio e per almeno 90 giorni dopo il termine del trattamento (vedere Appendice 7 Guida sulla contraccezione).</p> <p>17. I pazienti maschi sessualmente attivi con una partner potenzialmente fertile devono essere chirurgicamente sterili, oppure devono accettare di utilizzare contraccezione efficace durante il periodo dello studio e per almeno 90 giorni dopo il termine del trattamento. La decisione relativa alla contraccezione efficace sarà basata sul giudizio del ricercatore principale. (Vedere Appendice 7 Guida sulla contraccezione).</p> <p>18. Donne in allattamento al seno.</p> <p>19. Donne con positività al test di gravidanza.</p>
Farmaco sperimentale	<p>OSE2101 è una combinazione di 10 peptidi sintetici mirati a 5 antigeni associati a tumori. Si tratta di una immunoterapia specifica per cellule T.</p> <p>OSE2101 verrà somministrato sotto forma di iniezioni sottocutanee da 1 ml il Giorno 1 ogni tre settimane per sei cicli, poi ogni due mesi per il resto del primo anno e infine ogni tre mesi fino al termine dello studio.</p> <p>La dose di OSE2101 corrisponderà a 5 mg di peptide (0,5 mg per ogni peptide).</p>
Trattamento di controllo	<p>Docetaxel, 75 mg/m², verrà somministrato tramite infusione endovenosa per la durata di 1 ora il Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni ai pazienti con tumore squamoso, o ai pazienti con tumore non squamoso che sono stati trattati in precedenza con pemetrexed.</p> <p>Pemetrexed, 500 mg/m² verrà somministrato tramite infusione endovenosa per la durata di 10 minuti il Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni ai pazienti con tumore non squamoso e che non sono stati trattati in precedenza con pemetrexed.</p>
Terapie concomitanti	<ul style="list-style-type: none"> • Le terapie concomitanti obbligatorie (premedicazioni) per i pazienti del Braccio di trattamento B (Docetaxel / Pemetrexed) • e le terapie autorizzate e vietate per i pazienti dei Bracci di trattamento A e B sono riportate nella sezione 4.3.5 del protocollo.
Risultati di efficacia	<p>Risultato di efficacia primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza complessiva (OS), base per il calcolo statistico del numero di soggetti. <p>Risultati di efficacia secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasso di controllo della malattia (DCR) a 6 mesi in base a RECIST1.1.. • QLQ-C30 (questionario EORTC QLQ): “Stato di salute globale/QoL” punteggio basato sulle domande 29 e 30. • QLQ-LC13 (modulo cancro polmonare dal questionario EORTC QLQ): tempo fino al primo deterioramento ≥ 10 punti nel dolore toracico, dispnea o tosse. • Sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS) in base a RECIST1.1

Risultati di esplorazione	<ul style="list-style-type: none"> • Tasso di risposta oggettivo (ORR). • DCR a 12 mesi. • Durata della risposta (DR). • Tempo di deterioramento (TTD) in pazienti che segnalano dolore toracico, dispnea e tosse. • Tempo fino alla terapia successiva per il cancro al polmone.
Risultati di tollerabilità/sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo, incidenza, gravità, serietà e relazione ai farmaci dello studio per gli eventi avversi (AE) ed eventuali anomalie di laboratorio.
Metodologia statistica	<p>Step 1 - Fase II</p> <p>L'obiettivo primario dello step 1 è valutare il tasso di sopravvivenza complessiva dopo 12 mesi nel braccio OSE2101. Vengono considerate le seguenti ipotesi statistiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 (nulla): 25% del tasso di sopravvivenza complessiva a 12 mesi (non è interessante perseguire ulteriori indagini) - H1 (alternativa): 40% del tasso di sopravvivenza complessiva a 12 mesi (giustifica ulteriori indagini in uno studio comparativo di fase III). <p>Secondo le precedenti ipotesi e un disegno di fase II a uno stadio (Fleming) con un errore di I tipo unilaterale del 2,5% e una potenza dell'80%, dovranno essere arruolati 84 pazienti valutabili nel braccio A.</p> <p>Regole di decisione Fleming</p> <p>Tra i primi 84 pazienti valutabili:</p> <p>Per respingere H0 dobbiamo osservare almeno 30 (35,7%) pazienti in vita a 12 mesi, allora sarà interessante eseguire lo step successivo dello studio comparativo di fase III.</p> <p>Se meno di 30 pazienti sono in vita a 12 mesi, H0 non sarà respinta e sarà considerato non interessante perseguire ulteriori indagini</p> <p>La probabilità di trarre una conclusione di inefficacia laddove il tasso vero sia del 40% è $\beta=18,1\%$.</p> <p>La probabilità di trarre una conclusione di efficacia laddove il tasso vero sia del 25% è $\alpha=1,9\%$.</p> <p>Al fine di limitare il numero totale di pazienti necessari nello step 1, si utilizzerà un rapporto di randomizzazione 2:1 a ricevere OSE2101 (Braccio A) o pemetrexed o docetaxel (Braccio B) per i nuovi pazienti arruolati quando entra in vigore la versione 4.0 del protocollo. Prima della sospensione dell'arruolamento, sono stati reclutati in totale 38 pazienti. Per due di questi 38 pazienti non erano disponibili informazioni sulla sopravvivenza, a causa della revoca del consenso subito dopo la randomizzazione e pertanto non sono valutabili, lasciando in tal modo 36 pazienti valutabili a 12 mesi. Sulla base di un rapporto di randomizzazione 1:1 utilizzato fino alla sospensione dell'arruolamento, circa metà di questi 36 pazienti dovevano essere stati assegnati a ciascun braccio; perciò è necessario arruolare $84 - 36 / 2 = 66$ nuovi pazienti nel braccio A (OSE2101) e, sulla base di un rapporto di randomizzazione 2:1, è necessario arruolare $66 / 2 = 33$ nuovi pazienti nel braccio B, portando a un totale di 99 nuovi pazienti. Con un tasso previsto del 7% di pazienti non valutabili a 12 mesi o ritirati, in totale saranno randomizzati 108 nuovi pazienti per lo step 1.</p>

	<p>Step 2 - Fase III</p> <p>Per lo step 2, un rapporto di randomizzazione 1:1 è il più potente per un dato numero di pazienti ai fini di un'analisi comparativa. Tutti i pazienti randomizzati prima della sospensione dell'arruolamento nel sottogruppo di pazienti con precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario e tutti i pazienti inclusi nello step 1/Fase II saranno seguiti durante lo step 2/Fase III. Pertanto, l'analisi finale della popolazione totale dovrebbe essere una combinazione di pazienti arruolati prima della sospensione dell'arruolamento (rapporto 1:1) nello step 1 (rapporto = 2:1) e nello step 2 (rapporto = 1:1) e il rapporto combinato sarà compreso tra 2:1 e 1:1.</p> <p>Al fine di raggiungere una potenza dell'80% per il test dei ranghi logaritmici bilaterale al livello di significatività del 5%, supponendo una OS mediana di 7 mesi per il braccio di controllo e 10 mesi per il braccio sperimentale, sono richiesti in totale 250 eventi nel caso di un rapporto 1,25:1. L'osservazione di 250 eventi richiederebbe in totale 301 pazienti, se i pazienti fossero uniformemente inclusi nell'arco di un periodo di arruolamento di 24 mesi, seguito da un follow-up di 12 mesi dopo l'ultima inclusione. Ciò non corrisponde alla realtà dello studio, poiché i pazienti reclutati prima della sospensione dell'arruolamento avranno un follow-up prolungato a causa della loro precoce inclusione, tuttavia il numero di 250 eventi rimane valido. Con un tasso previsto del 7% di pazienti persi al follow-up, si punterà al raggiungimento di un totale cumulativo di 325 pazienti al termine dello step 2, che può essere tuttavia ridotto se i 250 eventi vengono osservati prima (si tratta di uno studio basato sugli eventi).</p> <p>Il numero di pazienti per lo studio di fase III step 2 può essere rivalutato sulla base dei risultati della fase II step 1 e dello stato dell'arte riguardo al trattamento dell'NSCLC.</p>
Comitato direttivo	Un Comitato direttivo, che comprenderà rappresentanti dei ricercatori, lo Sponsor e altri esperti, avrà la responsabilità della supervisione dello studio.
Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati.	Un Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC: Independent Data Monitoring Committee) esaminerà periodicamente i dati relativi a sicurezza e tollerabilità e valuterà il rapporto rischi/benefici del farmaco in studio. I membri dell'IDMC, il loro ruolo e le loro responsabilità verranno stabiliti in uno specifico documento.

Tabella 1: Programma di visite e valutazioni (Braccio A: OSE2101)

Periodo	Pre-screening	Screening	Trattamento					Fine del trattamento	
			Ciclo 1 (3 settimane)		Cicli da 2 a 6 (3 settimane)	Cicli da 2 mesi (dal 7 al 9)	Cicli da 3 mesi (≥ 10 o fine trattamento)	Fine trattament o ⁶	Follow-up post- trattamento ⁷
Visita		Screening e randomizzazione	2	3	≥ 4	≥ 8	≥ 11		
Numero visita		1	2	3	≥ 4	≥ 8	≥ 11		
Giorno dello studio		-35/ -1	Giorno 1	Giorno 15 (±2)	Giorno 1 (±2)	Giorno 1 (±2)	Giorno 1 (±2)		
Settimane di trattamento			0		≥ 3	≥ 24	48 e successive ⁵		
Consenso informato		X							
Anamnesi medica/oncologica		X							
Farmaci precedenti		X							
Determinazione HLA-A2 ²	X								
Alterazioni EGFR/ALK, PD-L1 ¹		X							
Altezza		X							
Peso		X	X		X	X	X	X	
Esame fisico		X	X		X	X	X	X	
Segni vitali (temperatura corporea, BP/PR, saturazione dell'ossigeno)		X	X		X	X	X	X	
ECG (12-lead)		X			X	X	X	X	
Stato performance ECOG		X	X		X	X	X	X	
Ematologia/Biochimica		X	X ³	X	X	X	X	X	
Coagulazione/ test HIV ⁸		X							
Test di gravidanza (se appropriato)		X						X	
Valutazioni sul tumore (incluse scansioni)		X			X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	<i>Si veda la nota 9</i>
Randomizzazione		X							
Somministrazione OSE2101			X		X	X	X		

EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13			X		X	X	X	X	
Follow-up di sopravvivenza									X ⁷
Farmaci concomitanti		X	X	X	X	X	X	X	
Eventi avversi		X	X	X	X	X	X	X	
Eventi avversi gravi		X	X	X	X	X	X	X	
Ospedalizzazione		X	X	X	X	X	X	X	

- 1: alterazioni di EGFR/ALK ed espressione di PD-L1 sul tessuto tumorale: se questi risultati non sono disponibili, i test devono essere eseguiti in laboratori locali o centrali durante il periodo di screening. Le alterazioni di EGFR/ALK sono obbligatorie prima della randomizzazione nei pazienti con tumore non squamoso o non fumatori/modesti fumatori con tumore squamoso. Se l'espressione di PD-L1 non è documentata e non è disponibile tessuto tumorale per eseguire i test, lo stato PD-L1 può essere omesso.
- 2: il test HLA-A2 può essere effettuato in qualunque momento durante la gestione del paziente prima dell'inclusione. È disponibile un consenso di pre-screening per testare i pazienti per esempio durante la terapia di prima o di seconda linea.
- 3: test ematologici e biochimici: da fare il Giorno 1 del ciclo 1 solo se la valutazione dello screening è stata fatta più di 7 giorni prima.
- 4: valutazioni sul tumore (TC toracica e addominale e TC cerebrale o RM cerebrale) da effettuare ogni 6 settimane (con una settimana in più o in meno di tolleranza) dopo il giorno 1 del ciclo 1, il che potrebbe significare fra due visite del trattamento; la TC pelvica sarà eseguita solo su richiesta, in base al sospetto clinico. In caso di sospetto clinico di metastasi ossea all'esterno dell'area riportata dalla TC, saranno eseguiti test di imaging a discrezione dello sperimentatore, che saranno ripetuti ogni 12 settimane. **Per la Germania**, con riferimento alle metastasi cerebrali, la RM deve essere la tecnica di imaging da privilegiare, mentre la TC va considerata solo qualora vi siano controindicazioni alla RM.
- 5: il trattamento con OSE2101 continuerà con frequenza trimestrale per tutto il tempo per cui vi saranno benefici per il paziente.
- 6: fine trattamento: visita per ottenere l'ultima valutazione dopo l'interruzione del farmaco dello studio dalle 4 settimane precedenti e 6 settimane per le valutazioni del tumore.
- 7: follow-up post-trattamento: raccolta di dati sullo stato di sopravvivenza e sulla terapia oncologica successiva (se prevista) ogni 2 mesi dopo l'interruzione del farmaco dello studio fino alla morte.
- 8: test dell'HIV: da fare in tutti i pazienti non HIV +.
- 9: La valutazione del tumore deve essere continuata fino a progressione documentata della malattia definita da RECIST 1.1 o all'interruzione del trattamento con OSE2101, qualunque dei due eventi si verifichi per ultimo.

Tabella 2: Programma di visite e valutazioni (Braccio B: Docetaxel o Pemetrexed)

Periodo	Prescreening	Screening	Trattamento				Fine del trattamento	
Visita		Screening e randomizzazione	Ciclo 1		Ciclo 2	Cicli ≥ 3	Fine trattamento ⁶	Follow-up post-trattamento ⁷
Numero visita		1	2	3	4	≥ 5		
Giorno dello studio		-35/ -1	Giorno 13 (± 2)	Giorno 15 (± 2)	Giorno 1 ³ (± 2)	Giorno 1 ³		
Settimane di trattamento			0		3	≥ 6		
Consenso informato		X						
Anamnesi medica/oncologica		X						
Farmaci precedenti		X						
Determinazione HLA-A2 ²	X							
Alterazioni EGFR/ALK, PD-L1 ¹		X						
Altezza		X						
Peso		X	X		X	X	X	
Esame fisico		X	X		X	X	X	
Segni vitali (temperatura corporea, BP/PR, saturazione dell'ossigeno)		X	X		X	X	X	
ECG (12-lead)		X			X	X	X	
Stato performance ECOG		X	X		X	X	X	
Ematologia/Biochimica		X	X ⁴	X	X	X	X	
Coagulazione/ test HIV ⁸		X						
Test di gravidanza (se appropriato)		X					X	
Valutazioni sul tumore (incluse scansioni)		X				X ⁵	X	<i>Si veda la nota 9</i>
Randomizzazione		X						

Docetaxel o Pemetrexed			X		X	X		
EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13			X		X	X	X	
Follow-up di sopravvivenza								X ⁷
Farmaci concomitanti		X	X	X	X	X	X	
Eventi avversi		X	X	X	X	X	X	
Eventi avversi gravi		X	X	X	X	X	X	
Ospedalizzazione		X	X	X	X	X	X	

- 1: alterazioni di EGFR/ALK ed espressione di PD-L1 sul tessuto tumorale: se questi risultati non sono disponibili, i test devono essere eseguiti in laboratori locali o centrali durante il periodo di screening. Le alterazioni di EGFR/ALK sono obbligatorie prima della randomizzazione nei pazienti con tumore non squamoso o non fumatori/modesti fumatori con tumore squamoso. Se l'espressione di PD-L1 non è documentata e non è disponibile tessuto tumorale per eseguire i test, lo stato PD-L1 può essere omesso.
- 2: il test HLA-A2 può essere effettuato in qualunque momento durante la gestione del paziente prima dell'inclusione. È disponibile un consenso di pre-screening per testare i pazienti per esempio durante la terapia di prima o di seconda linea.
- 3: con Docetaxel e Pemetrexed è richiesta la premedicazione. La premedicazione avverrà prima del Giorno 1 e il Giorno 1 del ciclo 1 sarà il giorno dell'iniezione per la chemioterapia.
- 4: test ematologici e biochimici: da fare il Giorno 1 del ciclo 1 solo se la valutazione dello screening è stata fatta più di 7 giorni prima.
- 5: valutazioni sul tumore (TC toracica e addominale e TC cerebrale o RM cerebrale) da effettuare ogni 6 settimane dopo il giorno 1 del ciclo 1, il che potrebbe significare fra due visite del trattamento; la TC pelvica sarà eseguita solo su richiesta, in base al sospetto clinico. In caso di sospetto clinico di metastasi ossea all'esterno dell'area riportata dalla TC, saranno eseguiti test di imaging a discrezione dello sperimentatore, che saranno ripetuti ogni 12 settimane. **Per la Germania**, con riferimento alle metastasi cerebrali, la RM deve essere la tecnica di imaging da privilegiare, mentre la TC va considerata solo qualora vi siano controindicazioni alla RM.
- 6: fine trattamento: visita per ottenere l'ultima valutazione dopo l'interruzione del farmaco dello studio dalle 4 settimane precedenti e 6 settimane per le valutazioni del tumore.
- 7: follow-up post-trattamento: raccolta di dati sullo stato di sopravvivenza e sulla terapia oncologica successiva (se prevista) ogni 2 mesi dopo l'interruzione del farmaco dello studio fino alla morte.
- 8: test dell'HIV: da fare in tutti i pazienti non HIV +.
- 9: La valutazione del tumore deve essere continuata fino a progressione documentata della malattia definita da RECIST 1.1 o all'interruzione del trattamento con docetaxel/pemetrexed, qualunque dei due eventi si verifichi per ultimo.