

Titolo:	Studio INTERpath-014: Studio di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, su intismeran autogene adiuvante in associazione a pembrolizumab e berahyaluronidasi alfa per via sottocutanea (MK-3475A) oppure intismeran autogene in monoterapia versus placebo in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio I ad alto rischio completamente resecato
Patologia:	Carcinoma polmonare non a piccole cellule
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	1. Pazienti con diagnosi istologica di NSCLC in stadio patologico I (tumore ≤ 4 cm secondo classificazione AJCC 9^a edizione), sottoposti a resezione chirurgica completa e con almeno una caratteristica patologica ad alto rischio tra: dimensioni tumorali > 2 cm, invasione pleurica viscerale, invasione linfovascolare o istologia ad alto grado. 2. Assenza di malattia residua dopo l'intervento chirurgico, con margini di resezione macroscopicamente e microscopicamente liberi da tumore (resezioni R0). 3. Nessun trattamento precedente diverso dalla chirurgia definitiva per l'attuale NSCLC in stadio I (esclusi chemioterapia, immunoterapia, terapia target o radioterapia). 4. Assenza di mutazioni attivanti di EGFR e di riarrangiamenti del gene ALK, determinata mediante test locale o centrale (il test non è richiesto nei tumori con istologia prevalentemente squamosa). 5. Assenza di evidenza radiologica di malattia dopo la chirurgia, documentata mediante TC con mezzo di contrasto (o RM) di torace/addome/pelvi eseguita entro 28 giorni dalla randomizzazione. 6. Randomizzazione entro 12 settimane dalla resezione chirurgica completa. 7. Disponibilità di campioni biologici ottenuti dalla chirurgia (tessuto tumorale e sangue) idonei per le analisi PD-L1 e NGS secondo i requisiti del protocollo. 8. Età ≥ 18 anni al momento del consenso informato. 9. Capacità di fornire consenso informato scritto.

	10. ECOG Performance Status 0 o 1. 11. Donne in età fertile con test di gravidanza negativo e disponibilità a utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante lo studio e per il periodo previsto dopo l'ultima dose del trattamento sperimentale. 12. Partecipanti HIV positivi ammessi se l'infezione è adeguatamente controllata con terapia antiretrovirale, con conta CD4 ≥ 350 cellule/mm³, carica virale non rilevabile e terapia stabile. 13. Partecipanti con infezione da HBV ammessi se in terapia antivirale da almeno 4 settimane e con carica virale non rilevabile; devono continuare la terapia secondo le indicazioni locali. 14. Partecipanti con precedente infezione da HCV ammessi se con carica virale non rilevabile dopo trattamento antivirale completato da almeno 4 settimane. 15. Adeguata funzionalità respiratoria con FEV1 >50% del valore previsto e DLCO >50% del valore previsto (oppure test del cammino di 6 minuti >400 metri con saturazione $\geq 90\%$ in assenza di DLCO disponibile). 16. Adeguata funzionalità d'organo secondo i parametri definiti dal protocollo.
Principali criteri di esclusione:	1. Diagnosi di una delle seguenti condizioni: carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), tumori misti con componente a piccole cellule, tumori neuroendocrini con componente a grandi cellule, carcinoma sarcomatoide o presenza di due NSCLC primitivi sincroni. Sono ammessi pazienti con adenocarcinoma minimamente invasivo concomitante (<5 mm) o carcinoma in situ. 2. Malattia cardiovascolare clinicamente significativa nei 12 mesi precedenti la randomizzazione, inclusi bypass aortocoronarico (CABG), angioplastica coronarica (PCI), valvulopatie cardiache con necessità di intervento chirurgico, insufficienza cardiaca NYHA classe III-IV, angina instabile, infarto miocardico, ipertensione polmonare, ictus o aritmie cardiache emodinamicamente instabili. 3. Pazienti con infezione da HIV e storia di sarcoma di Kaposi e/o malattia di Castleman multicentrica. 4. Precedente trattamento con anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 o altri farmaci diretti contro checkpoint immunitari o recettori TCR stimolatori/inibitori (es. CTLA-4, OX-40, CD137). 5. Precedente trattamento con altri vaccini antitumorali o terapie INT.

	6. Trattamento precedente con terapia sistemica antitumorale, farmaci sperimentali o utilizzo di dispositivi sperimentali nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. 7. Somministrazione di vaccini vivi o attenuati vivi nei 30 giorni precedenti la randomizzazione. 8. Diagnosi di immunodeficienza o trattamento con corticosteroidi sistemici cronici a dosi superiori a 10 mg/die di prednisone equivalente o altre terapie immunosoppressive nei 7 giorni precedenti la randomizzazione. 9. Presenza di altra neoplasia attiva o in progressione o che abbia richiesto trattamento negli ultimi 3 anni, ad eccezione di alcune neoplasie trattate con intento curativo (es. carcinoma basocellulare o squamocellulare cutaneo, carcinoma in situ escluso quello della vescica, carcinoma prostatico a basso rischio in trattamento definitivo o in sorveglianza attiva stabile). 10. Ipersensibilità grave (grado ≥ 3) a intismeran, MK-3475A o a uno dei loro eccipienti. 11. Malattia autoimmune attiva che abbia richiesto trattamento sistemico negli ultimi 2 anni (sono consentite terapie sostitutive ormonali come tiroxina, insulina o corticosteroidi a dosi fisiologiche). 12. Pregressa polmonite non infettiva o malattia interstiziale polmonare che abbia richiesto corticosteroidi oppure presenza attuale di polmonite/malattia interstiziale polmonare. 13. Infezione attiva che richieda terapia sistemica, salvo le eccezioni previste dal protocollo. 14. Presenza di condizioni cliniche, terapie, alterazioni di laboratorio o altre circostanze che possano interferire con la conduzione dello studio, alterarne i risultati o compromettere la sicurezza del partecipante secondo il giudizio dello sperimentatore. 15. Precedente trapianto di cellule staminali o trapianto d'organo solido. 16. Mancato recupero adeguato da un intervento chirurgico maggiore o presenza di complicanze chirurgiche ancora in corso.
Sede e contatti	Clinical Trial Center (ctc@maggioreosp.novara.it)