



GEIS-52

PROCOLLO CLINICO

TITOLO

Studio di fase II con l'impiego di sunitinib in combinazione con nivolumab nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e dell'osso in fase avanzata

Acronimo: ImmunoSarc2
Numero di protocollo del promotore: GEIS-52
BMS Protocol Number: CA209-754
EudraCT Number: 2016-004040-10

Versione 8: 03 Luglio 2020

Promotore: Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)

Sperimentatori Coordinatori in Spagna:

- Dr. Javier Martín - Hospital Universitario Virgen del Rocío (Siviglia)
- Dr. José Antonio López – Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Sperimentatore Coordinatore in Italia

- Dr. Silvia Stacchiotti - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milan)

Sperimentatore Coordinatore nel Regno Unito:

- Dr. Sandra Strauss – University College London Hospitals (London)

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e non possono essere rese note ad alcuno senza il permesso scritto del promotore, con esclusione delle informazioni necessarie per ottenere il consenso informato del paziente che dovrà ricevere il trattamento in studio, e per le comunicazioni con le autorità sanitarie competenti, i comitati etici e tutti gli investigatori e professionisti coinvolti in questo studio

SINOSI

Titolo	Studio di fase II con l'impiego di sunitinib in combinazione con nivolumab nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e dell'osso in fase avanzata
Disegno dello studio	Fase II, a singolo braccio, non randomizzato, in aperto, internazionale, multicentrico
Promotore	Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) C/ Diego de León, 4728006 Madrid, Spain www.grupogeis.org
CRO	Sofpromed Investigación Clínica, SLU C/ del Ter, 27 – 3 rd Floor – Office 8 07009 Palma de Mallorca, Spain Tel: +34 648 414 261 Fax: +34 971 570 222 E-mail: ensayos@sofpromed.com
Identificativi dello studio	Acronimo dello studio: ImmunoSarc2 Sponsor Protocol Number: GEIS-52 BMS Protocol Number: CA209-754 EudraCT Number: 2016-004040-10
Coordinatore Internazionale	Dr. Javier Martín - Hospital Universitario Virgen del Rocío (Seville)
Coordinatori Nazionali	Spain: <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Javier Martín - Hospital Universitario Virgen del Rocío (Seville) • Dr. José Antonio López – Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) Italy: <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Silvia Stacchiotti - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milan) • Dr. Sandra Strauss – University College London Hospitals (London)
Timelines dello studio	Stage 1 <ul style="list-style-type: none"> • Attivazioni dei centri: 6 mesi • First subject first visit (FSFV): Febbraio 2017 • Durata totale di arruolamento: 24 mesi • Periodo di follow-up: 12 mesi • Data stimata di fine studio: Maggio 2020 Stage 2 <ul style="list-style-type: none"> • Attivazioni dei centri: 3 mesi • First subject first visit (FSFV): Settembre 2019 • Durata totale di arruolamento: 24 mesi • Periodo di follow-up: 12 mesi • Data stimata di fine studio: Settembre 2022
Stima di arruolamento	5-6 casi al mese
Obiettivi dello studio	Stage 1 FASE 1 Obiettivo Primario Determinare la dose raccomandata di sunitinib e nivolumab in combinazione da usare nella fase II dello studio Obiettivi Secondari <ul style="list-style-type: none"> • Valutare il profilo di sicurezza secondo CTC-AE 4.0 • Valutare l'efficacia in termini di tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR) a 6 mesi • Valutare la sopravvivenza globale (OS) • Determinare il tasso di risposta obiettiva (ORR)

	<ul style="list-style-type: none"> • Contribuire allo studio traslazionale • • <p>FASE 2</p> <p>Obiettivo Primario Valutare l'efficacia della combinazione di sunitinib e nivolumab in termini di tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR) a 6 mesi, in pazienti con sarcoma dei tessuti molli e dell'osso in fase avanzata</p> <p>Obiettivi Secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la sopravvivenza globale (OS) • Determinare il tasso di risposta obbiettiva (ORR) • Valutare la risposta sulla base dei criteri Choi • Valutare il profilo di sicurezza secondo CTC-AE 4.0 • Valutare gli esiti a fine trattamento • Contribuire allo studio traslazionale <p>Stage 2 (Coorti 1-6)</p> <p>FASE 2</p> <p>Obiettivo Primario Valutare l'efficacia della combinazione di sunitinib e nivolumab in termini di tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR) a 6 mesi, in pazienti con Condrosarcoma/condrosarcoma dedifferenziato, condrosarcoma mixoide extrascheletrico, sarcoma vascolari, tumore fibroso solitario, sarcoma a cellule chiare, e a 12 mesi in pazienti con sarcoma dei tessuti molli alveolare</p> <p>Obiettivi Secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la sopravvivenza globale (OS) • Determinare il tasso di risposta obbiettiva (ORR) • Valutare il profilo di sicurezza secondo CTC-AE 5.0 • Valutare gli esiti a fine trattamento • Valutare la correlazione tra l'efficacia e il potenziale predittivo dei biomarcatori • Valutare la correlazione prognostica e di risposta per i seguenti indicatori: neutrofili/piastrine, linfociti/piastrine, e globuli rossi e ampiezza di distribuzione (RFW) • Valutare l'efficacia di aumento di sunitinib a dose superiore (37.5 mg/die) in combinazione con nivolumab dopo progressione alle dose raccomandata di sunitinib (35 mg/die) misurata in termini di tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR) a 6 mesi dopo l'aumento, nella coorte di pazienti affetti da condrosarcoma (convenzionale/dedifferenziato)
<p>Endpoints</p>	<p>Endpoint primario</p> <p>FASE 1 End point Primario</p> <p>La dose raccomandata della combinazione di sunitinib e nivolumab per la fase II sarà determinata valutando gli eventi avversi in accordo a CTC-AE 4.0 e gli eventi avversi saranno utilizzati come regola per gli aumenti o diminuzione dei livelli di dose sulla base delle tossicità dose-limitante dettagliate nel protocollo-</p> <p>End point Secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilo di sicurezza del trattamento sperimentale attraverso la valutazione degli eventi avversi, dalla loro incidenza, severità, tempo di comparsa, causalità, nonché delle valutazioni fisiche e di laboratorio correlate. La tossicità verrà definita in accordo ai CTCAE 4.0 • Tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR): efficacia misurata in termini di PFSR a 6 mesi in accordo ai criteri RECIST 1.1. La PFSR a 6 mesi è definita come la percentuale di pazienti che non sono andati incontro a

	<p>progressione o decesso per ogni causa, dalla prima dose di farmaco sperimentale, fino a 6 mesi dall'arruolamento.</p> <ul style="list-style-type: none">• Sopravvivenza globale (OS): definita come il tempo dalla prima dose fino al decesso per ogni causa. OS verrà valutato all'ultima data in vita del soggetto.• Tasso di risposta oggettiva (ORR): è definito come il numero di soggetti con la miglior risposta complessiva (BOR) in termini di risposta completa (CR) o parziale (PR) diviso il numero di soggetti con risposta valutabile secondo i criteri RECIST 1.1• Il contributo allo studio traslazionale avverrà tramite la raccolta di campioni biologici <p>FASE 2</p> <p>End point Primario</p> <p>Tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR): efficacia misurata in termini di PFSR a 6 mesi in accordo ai criteri RECIST 1.1. La PFSR a 6 mesi è definita come la percentuale di pazienti che non sono andati incontro a progressione o decesso per ogni causa, dalla prima dose di farmaco sperimentale, fino a 6 mesi dall'arruolamento</p> <p>End point Secondari</p> <ul style="list-style-type: none">• Sopravvivenza globale (OS): definita come il tempo dalla prima dose fino al decesso per ogni causa. OS verrà valutato all'ultima data in vita del soggetto• Tasso di risposta oggettiva (ORR): è definito come il numero di soggetti con la miglior risposta complessiva (BOR) in termini di risposta completa (CR) o parziale (PR) diviso il numero di soggetti con risposta valutabile secondo i criteri RECIST 1.1• Efficacia misurata secondo i criteri Choi. I criteri di valutazione si baseranno sulla identificazione delle lesioni target presenti al basale che verranno valutati sino alla progressione tumorale• Profilo di sicurezza del trattamento sperimentale attraverso la valutazione degli eventi avversi, dalla loro incidenza, severità, tempo di comparsa, causalità, nonché delle valutazioni fisiche e di laboratorio correlate. La tossicità verrà definita in accordo ai CTCAE 4.0• Esiti clinici post trattamento, valutati in termini di osservazioni nella fase di follow up• Il contributo allo studio traslazionale avverrà tramite la raccolta di campioni biologici <p>Stage 2 (Coorti 1-6)</p> <p>FASE 2</p> <p>End point Primario</p> <p>Nelle coorti di Condrosarcoma/condrosarcoma dedifferenziato, condrosarcoma mixoide extrascheletrico, sarcoma vascolari, tumore fibroso solitario, sarcoma a cellule chiare l'efficacia in termini PFSR a 6 mesi è misurata in accordo ai criteri RECIST 1.1. La PFSR a 6 mesi è definita come la percentuale di pazienti che non aveva incontro a progressione o decesso per qualunque causa, dal momento dell'arruolamento al 6 mesi dopo.</p> <p>Nella coorte del sarcoma dei tessuti molli alveolare l'efficacia in termini PFSR a 12 mesi è misurata in accordo ai criteri RECIST 1.1. La PFSR a 12 mesi è definita come la percentuale di pazienti che non aveva incontro a progressione o decesso per qualunque causa, dal momento dell'arruolamento al 12 mesi dopo.</p> <p>End point Secondari</p> <ul style="list-style-type: none">• Sopravvivenza globale (OS): definita come il tempo dalla prima dose fino al decesso per ogni causa. OS verrà valutato all'ultima data in vita del soggetto
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Tasso di risposta oggettiva (ORR): è definito come il numero di soggetti con la miglior risposta complessiva (BOR) in termini di risposta completa (CR) o parziale (PR) diviso il numero di soggetti con risposta valutabile secondo i criteri RECIST 1.1 • Efficacia misurata secondo i criteri Choi. I criteri di valutazione si baseranno sulla identificazione delle lesioni target presenti al basale che verranno valutati sino alla progressione tumorale • Profilo di sicurezza del trattamento sperimentale attraverso la valutazione degli eventi avversi, dalla loro incidenza, severità, tempo di comparsa, causalità, nonché delle valutazioni fisiche e di laboratorio correlate. La tossicità verrà definita in accordo ai CTCAE 5.0 • Esiti clinici post trattamento, valutati in termini di osservazioni nella fase di follow up • La correlazione tra l'efficacia e il potenziale predittivo dei biomarcatori verrà effettuata sulla base dei risultati tra i risultati clinici e quelli delle analisi traslazionali • La correlazione prognostica e di risposta tra neutrofili/piastrine, linfociti/piastrine e tra globuli rossi e ampiezza di distribuzione (RDW) verrà effettuata attraverso analisi ematologiche al basale, dopo due settimane (dopo nivolumab), dopo 1 mese, al momento della progressione o/e della risposta. • Tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFSR): efficacia misurata in termini di PFSR a 6 mesi in accordo ai criteri RECIST 1.1. La PFSR a 6 mesi è definita come la percentuale di pazienti che non sono andati incontro a progressione o decesso per ogni causa, dalla prima dose di farmaco sperimentale, fino a 6 mesi dall'arruolamento
<p>Obbiettivi dello studio traslazionale opzionale</p>	<p>Stage 1</p> <p>Coorte dei Sarcomi dei Tessuti Molli (STS)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stabilire un affidabile metodo di valutazione di PD-L1 attraverso analisi comparative in serie di STS. L'obiettivo è quello di standardizzare un protocollo per la valutazione dell'espressione delle proteine di PD-L1 2. • 3. Analizzare l'impatto prognostico dell'espressione di PD-L1 attraverso correlazione statistica 4. • Valutare altri potenziali biomarcatori di immuno modulazione (espressione di proteina): PD-1 nelle cellule infiammatorie, Fas/FasL, CD3, CD4, FoxP3, Calreticulina e TOPO2A 5. • Condurre analisi immunostochimiche per la co-localizzazione di antigeni differenti (PD-L1 e TIE-2) 6. Valutare la presenza di fattori solubili nel siero (Luminex) 7. • Effettuare un sequenziamento R delle cellule T: linfociti nel sangue periferico (ImmunoSEQ) 8. • Effettuare il profiling utilizzando il sistema HTG EdgeSeq con lo scopo di valutare i marcatori predittivi e cambiamenti farmacodinamici nei 2549 geni coinvolti nella biologia del tumore nei campioni tumorali in paraffina. <p>Coorte dei Sarcomi dell'osso</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stabilire un affidabile metodo di valutazione di PD-1/PD-L1 attraverso analisi comparative in serie di sarcomi dell'osso. L'obiettivo è quello di standardizzare l'immunocolorazione dell'espressione di proteina PD-1/PD-L1 nelle cellule tumorali e il micro ambiente tumorale (TME) 2. Caratterizzare il sarcoma osseo e il TME per l'espressione dei componenti della risposta immunitaria, al fine di stabilirne il valore predittivo. Verranno anche valutati i cambiamenti funzionali nelle cellule T a livello del sangue periferico confrontando il pre il post terapia con sunitinib più nivolumab.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Caratterizzare l'espressione delle proteine CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, FoxP3, TIA-1, Perforina, GATA3, Tbx21 (T-BET), CD 303, ARGINASI, CD 57, PDRF, VEGFR. 4. Analizzare l'espressione di PD-1, PD-L1, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, FoxP3, TIA-1, Perforina, GATA3, Tbx21 (T-BET), CD 303, ARGINASI, CD CD 57, PDRF, VEGFR per valutare se vi sia o meno correlazione con gli effetti antitumorali della combinazione sunitinib-nivolumab 5. Analizzare le cellule T in termini di secrezione di citochine, di specifiche funzioni delle cellule T (proliferazione, citotossicità), il pattern fenotipico pre e post terapia mediante citometria a flusso 6. Valutare la citotossicità esponendo linee cellulari di osteosarcoma a dosi crescenti di sunitinib 7. <ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'immunogenicità delle cellule colorate di osteosarcoma dopo trattamento in vitro con la combinazione sunitinib-nivolumab. <p>Stage 2 (Coorti 1-6)</p> <p>FASE 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Determinare i biomarcatori predittivi alla risposta a sunitinib e nivolumab, utilizzando il sistema HTG EdgeSeq 2. Comprendere l'immuno-modulazione e la sua rilevanza come target terapeutico nei sarcomi e determinare il meccanismo immunitario che sottende alla risposta a sunitinib e nivolumab, mediante una approfondita analisi matematico-meccanicistica dei segnali cellulari e dei pathways metabolici, in set di campioni appaiati (pre e post trattamento) 3. Analizzare l'impatto prognostico della espressione di PD-L1, validando la determinazione di PD-L1 attraverso analisi comparative di serie di casi all'interno dello studio 4. Determinare la conta di cellule mononucleate nel sangue periferico al baseline e analizzandone la sua variazione durante il trattamento 5. Valutare il valore prognostico o predittivo dei fattori solubili nel plasma (Multicarta Plex)
<p>Popolazione</p>	<p>Stage 1</p> <p>Pazienti di sesso maschile e femminile con diagnosi confermata di sarcoma dei tessuti molli (sarcoma pleomorfo indifferenziato, sarcoma sinoviale, sarcoma alveolare dei tessuti molli, sarcoma a cellule chiare, angiosarcoma, emangioteelioma, tumore fibroso solitario, sarcoma epitelioidale e cordoma mixoide extrascheletrico) o sarcoma dell'osso (osteosarcoma, sarcoma dell'osso ad alto grado, sarcoma di Ewings', condrosarcoma o condrosarcoma dedifferenziato) con malattia metastatica/avanzata misurabile.</p> <p>Stage 2</p> <p>Popolazione pediatrica (con età ≥ 12 anni) e adulta di pazienti con le seguenti diagnosi di sarcoma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Condrosarcoma convenzionale di alto grado (CS) – grado 2 o 3 – e Condrosarcoma dedifferenziato (DDCS) 2) Condrosarcoma mixoide extrascheletrico (EMC) 3) Sarcomi vascolari (VS) inclusi angiosarcoma, emendoendotelioma e sarcoma intinale 4) Tumore fibroso solitario (SFT) (escluso il SFT dedifferenziato) 5) Sarcoma a cellule chiare (CCS) 6) Sarcoma dei tessuti molli alveolare (ASPS) <p>Tutti i pazienti dovranno avere malattia metastatica/localmente avanzata e misurabile secondo i criteri RECIST 1.1.</p>
<p>Dimensione del campione</p>	<p>Stage 1</p> <p>75 pazienti (fino a 43 nella corte dei sarcomi dei tessuti molli e 32 nella corte del sarcoma dell'osso) nella fase II dello studio.</p>

	<p>Stage 2</p> <p>162 pazienti in totale (fino a 27 pazienti per coorte9)</p>
<p>Trattamento</p>	<p>Stage 1</p> <p>Fase di induzione: da giorno 1 a giorno 14</p> <p>La fase iniziale di induzione è definita, per tutti i pazienti, dal giorno 1 al giorno 14. In questa fase i pazienti assumeranno solo sunitinib come di seguito</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib 37.5 mg/die per OS in modo continuo <p>Fase di mantenimento da giorno 15 in poi</p> <p>Dopo i primi 14 giorni della fase di induzione, inizia la fase di mantenimento definita come di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib 37.5 mg/die (o alla dose raccomandata definita nella fase I) per OS in modo continuo + nivolumab 3 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane, infusa in 1 ora. <p>Il trattamento proseguirà fino a progressione di malattia o sviluppo di tossicità intollerabile, mancata aderenza al protocollo e/o alla terapia, ritiro del consenso da parte del paziente o decisione dello sperimentatore.</p> <p>Fase di ricerca della dose (da giorno 15 a giorno 42)</p> <p>Lo stadio di ricerca della dose è previsto dal giorno 15 al giorno 42, per i primi 10 pazienti.</p> <p>Lo stadio di ricerca della dose sarà completato quando 10 pazienti valutati per la dose limite di tossicità (DLT) saranno a stati trattati alla più alta dose dell'associazione sunitinib+nivolumab con un tasso di DLT < 0.33.</p> <p>La dose iniziale di questa fase è per sunitinib di 37.5 mg/die. Se si registreranno tre o più DLTs, la dose di sunitinib verrà ridotta a 25 mg/die o lo schema di trattamento verrà cambiato a 2 settimane con sunitinib seguite da 1 settimana per il recupero della tossicità.</p> <p>Stage 2 (Coorti 1-6)</p> <p>Fase di induzione: da giorno 1 a giorno 14</p> <p>Per i pazienti adulti (≥ 18 anni) la fase iniziale di induzione è definita, per tutti i pazienti, dal giorno 1 al giorno 14. In questa fase i pazienti assumeranno solo sunitinib come di seguito</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib 37.5 mg/die per OS in modo continuo <p>Per i pazienti pediatrici (< 18 anni) sunitinib verrà somministrato nella fase iniziale di induzione a 25 mg/die a meno che la superficie corporea del paziente (BSA) sia > 1.7. Se la BSA è > 1.7 sunitinib sarà invece assunto alla dose di 37.5 mg/die</p> <p>Fase di mantenimento da giorno 15 in poi</p> <p>Dopo i primi 14 giorni della fase di induzione, inizia la fase di mantenimento definita come di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Popolazione adulta: Sunitinib 25 mg/die per OS in modo continuo + nivolumab 240 per via endovenosa ogni 2 settimane, infuso in 30 min. • Popolazione pediatrica (< 18 anni) 25 mg/die per OS in modo continuo + nivolumab 240 mg per via endovenosa ogni 2 settimane, infuso in 30 min <p>L'aumento di dose di sunitinib da 25 a 37.5 mg/die sarà permesso, in caso di progressione radiologica, in caso di adeguata tolleranza, nella coorte di pazienti con CS/DDCS</p> <p>Il trattamento continuerà fino a progressione di malattia, sviluppo di tossicità intollerabile, non-compliance, ritiro del consenso da parte del paziente o per decisione del medico sperimentatore.</p>

<p>Informazioni sui farmaci in studio</p>	<p>Sunitinib Forma farmaceutica: capsule dure di SUTENT (12.5 e 25 5 mg) Via di somministrazione: orale</p> <p>Nivolumab Forma farmaceutica: concentrato per soluzione per infusione di OPDIVO 10 mg/mL Via di somministrazione: infusione endovenosa</p>
<p>Criteri di Inclusione</p>	<p>Stage 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prima dell'inizio di ogni procedura studio-specifica il paziente deve avere fornito il proprio consenso informato e deve manifestare la sua volontà ad aderire a quanto previsto per il trattamento e nei controlli di follow-up. Il consenso informato deve essere ottenuto prima dell'inizio dello screening. Procedure che sono state precedentemente condotte come parte della gestione cliniche di routine del paziente (es. esami ematologici, radiologici, etc) ed effettuate prima della firma del consenso, possono essere utilizzate a fini di screening o basali, purché siano state condotte in accordo a quanto richiesto dal protocollo 2. Età compresa tra i 18 e gli 80 anni 3. Diagnosi istologica di sarcoma dei tessuti molli (sarcoma pleomorfo indifferenziato, sarcoma sinoviale, sarcoma alveolare dei tessuti molli, sarcoma a cellule chiare, angiosarcoma, emangioteelioma, tumore fibroso solitario, sarcoma epitelioide e condrosarcoma mixoide extrascheletrico) o sarcoma dell'osso (osteosarcoma, sarcoma dell'osso ad alto grado, sarcoma di Ewing's condrosarcoma o condrosarcoma dedifferenziato) confermato dalla revisione patologica centralizzata. Un blocchetto di tessuto tumorale in paraffina deve essere obbligatoriamente fornito per tutti i soggetti, per l'analisi dei biomarcatori prima del trattamento (materiale di archivio o biopsia ex-novo se non disponibile quello di archivio) e alla fine del 3 mese di trattamento o prima (biopsia obbligatoria in corso di studio) 4. Malattia metastatica/avanzata che è andata incontro a progressione negli 6 mesi precedenti. 5. Malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 6. ECOG Performance Status 0-1 7. Adeguata funzionalità epatica, renale e cardiaca. 8. Analisi di laboratorio entro i limiti sotto riportati <ul style="list-style-type: none"> Conta assoluta dei Neutrofili $\geq 1,200/mm^3$ Piastrine $\geq 100,000/mm^3$ Bilirubina ≤ 1.5 mg/dL PT e INR ≤ 1.5 AST e ALT ≤ 2.5 volte il limite superior di normalità Creatinina ≤ 1.5 mg/dL Calcio ≤ 12 mg/dL Glicemia nel sangue < 150 mg/dL 9. Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 50\%$ (ecocardiogramma o MUGA scan) 10. Le pazienti di sesso femminile, potenzialmente fertili debbono avere un test di gravidanza sulle urine o sul siero, negativo entro le 24 ore dall'arruolamento e debbono accondiscendere all'utilizzo di un sistema per il controllo delle nascite durante tutto il periodo di trattamento e nei 7 mesi successivi al suo completamento. I pazienti sia maschi che femmine potenzialmente fertili debbono accettare di utilizzare un metodo anticoncezionale ritenuto efficace. <p>Stage 2</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prima dell'inizio di ogni procedura studio-specifica il paziente o il tutore legale deve avere fornito il proprio consenso informato e deve manifestare la sua volontà ad aderire a quanto previsto per il trattamento e nei controlli di follow-up. Il consenso informato deve essere ottenuto prima dell'inizio dello screening. Procedure che sono state precedentemente condotte come parte della gestione cliniche di routine del paziente (es. esami ematologici, radiologici, etc) ed effettuate prima della firma del consenso, possono essere utilizzate a fini di screening o basali, purché siano state condotte in accordo a quanto richiesto dal protocollo 2. Età compresa tra 12-80 anni 3. Diagnosi Condrosarcoma convenzionale di alto grado (grado 2 o 3) e Condrosarcoma dedifferenziato, Condrosarcoma mixoide extrascheletrico, Sarcomi vascolari (VS) -inclusi angiosarcoma, emandoendotelioma e sarcoma intinale-, Tumore fibroso solitario (SFT) (escluso il SFT dedifferenziato), Sarcoma a cellule chiare (CCS) e Sarcoma dei tessuti molli alveolare (ASPS) confermato dalla revisione patologica centralizzata. 4. Presenza obbligatoria, per tutti i pazienti, senza eccezioni) di un blocchetto di tessuto tumorale in paraffina per l'analisi dei biomarcatori prima del trattamento (materiale di archivio o biopsia ex-novo se non disponibile quello di archivio) e alla fine del 3 mese di trattamento o prima (seconda biopsia obbligatoria in corso di studio) 5. Malattia metastatica/avanzata che è andata incontro a progressione negli 6 mesi precedenti secondo i criteri RECIST 1.1. Pazienti con una recente diagnosi di malattia metastatica possono essere eleggibili (se non candidati ad un trattamento basato su antracicline) 6. I pazienti debbono avere ricevuto un trattamento con antracicline. I pazienti nelle coorti suscettibili ai trattamenti anti-angiogenici (SFT, ASPS, CCS, EMC o CS/DDCS) sono eleggibili se non precedentemente trattati. 7. E' permessa una precedente terapia con anti-angiogenici 8. Malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 9. ECOG Performance Status 0-1 10. Adeguata funzionalità epatica, renale, cardiaca ed ematologica 11. Analisi di laboratorio entro i limiti sotto riportati <ul style="list-style-type: none"> • Conta assoluta dei Neutrofili $\geq 1,200/mm^3$ • Piastrine $\geq 100,000/mm^3$ • Bilirubina ≤ 1.5 mg/dL • PT e INR ≤ 1.5 in assenza i terapia anticoagulante • AST e ALT ≤ 2.5 volte il limite superiore di normalità • Creatinina ≤ 1.5 mg/dL • Calcio ≤ 12 mg/dL 12. Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 50\%$ (ecocardiogramma o MUGA scan) 13. Le pazienti di sesso femminile, potenzialmente fertili debbono avere un test di gravidanza sulle urine o sul siero, negativo 7 giorni prima dell'arruolamento e debbono accondiscendere all'utilizzo di un sistema per il controllo delle nascite durante tutto il periodo di trattamento e nei 7 mesi successivi al suo completamento. I pazienti sia maschi che femmine potenzialmente fertili debbono accettare di utilizzare un metodo anticoncezionale ritenuto efficace.
<p>Criteri di Esclusione</p>	<p>Stage 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Quattro o più linee di chemioterapia per la malattia avanzata 2. Precedenti trattamenti con agenti anti-angiogenetici, anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2 anticorpi anti CTLA-4 3. Precedenti eventi avversi di tipo immuno-correlati (polmoniti, epatiti, coliti,

	<p>endocrinopatie immuno-correlate di Grado 3 o superiore) manifestatesi in precedenti immunoterapie (es: vaccini antitumorali, citochine, ecc.)</p> <ol style="list-style-type: none">4. Malattia autoimmune attiva o nota5. Condizione che richieda il trattamento sistemico con corticosteroidi (> 10 mg/die di predisone equivalente) o con altri farmaci immunosoppressivi nei 14 giorni precedenti l'inizio della terapia. Steroidi, topici o per via inalatoria e dosi per integrazione adrenale > 10 mg/die sono premesse in assenza di malattia autoimmune6. Malattie intermittenti non controllate, incluse (ma non limitate a): scompenso cardiaco congestizio (CHF) NYHA classe III/IV, angina pectoris instabile o angioplastica coronarica, o inserzione di stent nelle 24 settimane precedente lo studio, aritmia cardiaca instabile (disaritmie in atto di Grado ≥ 2 secondo NCI CTCAE versione 4.0), malattie psichiatriche note che potrebbero compromettere l'aderenza allo studio, defibrillatori intra-cardiaci, presenza nota di metastasi cardiache o anomalie delle valvole cardiache (di Grado ≥ 3)7. Test del virus dell'epatite B positivo per HBV sAg o dell'epatite C (anticorpi HCV) che indica infezione acuta o cronica.8. Ogni altra patologia nei 6 mesi precedenti quale:<ul style="list-style-type: none">• Infarto miocardico• Angina instabile o severa• By pass coronarico o periferico• Scompenso cardiaco congestizio sintomatico• Ictus o attacco ischemico transiente (TIA)• Embolia polmonare9. Evidenza di diatesi sanguinanti10. Disaritmie cardiache di Grado > 211. Ipertensione non controllata, definita con pressione sanguigna > 150/100 mmHg nonostante una terapia anti-ipertensiva ottimale12. Malattie psichiatriche o situazioni sociali che potrebbero precludere la compliance allo studio13. Anormalità tiroidee pre-esistenti definite come funzionalità tiroidea anormale nonostante il trattamento farmacologico14. Intervallo QTc prolungato all'ECG basale (QTc > 450 msec per maschi o QTc > 470 per femmine)15. Emorragie di Grado ≥ 3 nelle precedenti 4 settimane16. Storia di allergia ai componenti dei farmaci in studio17. Precedente terapia anticoagulante a seguito di eventi trombotici18. Storia di precedenti neoplasie ad eccezione del carcinoma delle cellule basali adeguatamente trattato o carcinoma della cervicale in situ.19. Presenza di metastasi cerebrali o a livello del sistema nervoso centrale <p>Stage 2</p> <ol style="list-style-type: none">1. Quattro o più linee di chemioterapia per la malattia avanzata2. Precedenti trattamenti con anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2 anticorpi anti CTLA-43. Precedenti eventi avversi di tipo immuno-correlati (polmoniti, epatiti, coliti, endocrinopatie immuno-correlate di Grado 3 o superiore) manifestatesi in precedenti immunoterapie (es: vaccini antitumorali, citochine, ecc.)4. Malattia autoimmune attiva o nota5. Condizione che richieda il trattamento sistemico con corticosteroidi (> 10 mg/die di predisone equivalente) o con altri farmaci immunosoppressivi nei 14 giorni precedenti l'inizio della terapia. Steroidi, topici o per via inalatoria e dosi per integrazione adrenale > 10 mg/die sono premesse in assenza di malattia autoimmune6. Malattie intermittenti non controllate, incluse (ma non limitate a):
--	--

	<p>scompenso cardiaco congestizio (CHF) NYHA classe III/IV, angina pectoris instabile o angioplastica coronarica, o inserzione di stent nelle 24 settimane precedente lo studio, aritmia cardiaca instabile (disaritmie in atto di Grado ≥ 2 secondo NCI CTCAE versione 4.0), malattie psichiatriche note che potrebbero compromettere l'aderenza allo studio, defibrillatori intra-cardiaci, presenza nota di metastasi cardiache o anomalie delle valvole cardiache (di Grado ≥ 3)</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Test del virus dell'epatite B positivo per HBV sAg o dell'epatite C (anticorpi HCV) che indica infezione acuta o cronica. 8. Ogni altra patologia nei 6 mesi precedenti quale: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto miocardico • Angina instabile o severa • By pass coronarico o periferico • Scompenso cardiaco congestizio sintomatico • Ictus o attacco ischemico transiente (TIA) • Embolia polmonare 9. Evidenza di diatesi sanguinanti 10. Ipertensione non controllata, definita con pressione sanguigna $> 150/100$ mmHg nonostante una terapia anti-ipertensiva ottimale 11. Anormalità tiroidee pre-esistenti definite come funzionalità tiroidea anormale nonostante il trattamento farmacologico 12. Intervallo QTc prolungato all'ECG basale (QTc > 450 msec per maschi o QTc > 470 per femmine) 13. Emorragie di Grado ≥ 3 nelle precedenti 4 settimane 14. Storia di allergia ai componenti dei farmaci in studio 15. Precedente terapia anticoagulante a seguito di eventi trombotici 16. Storia di precedenti neoplasie ad eccezione del carcinoma delle cellule basali adeguatamente trattato o carcinoma della cervicale in situ. 17. Presenza di metastasi cerebrali o a livello del sistema nervoso centrale 18. Mancata partecipazione allo studio traslazionale (mancata donazione del materiale biotico al basale e dopo 3 mesi/settimana 13)
<p>Disegno Statistico</p>	<p>Stage 1</p> <p>La dimensione campionaria è stata ottenuta per il disegno della sopravvivenza del tipo 1-braccio 1-stadio, sul Brookmeyer-Crowley like test (<i>Brookmeyer, R. and Crowley, J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics, 38, 29-41, 1982</i>).</p> <p>Il test statistico per la probabilità di sopravvivenza è stato assunto basandosi sulle stime non parametriche della distribuzione di sopravvivenza</p> <p>Per la coorte dei STS in seconda linea, la dimensione campionaria è stata ottenuta sulla base dell'endpoint primario a 6 mesi (PFST) e una previsione di 24 mesi. A PFSR del 5% sarà considerata non promettente dove un PFSR del 15% sarà considerato promettente in questa popolazione</p> <p>Considerando un errore di tipo I α of 0.05 e una potenza of 0.80, è necessario includere 48 pazienti in questa coorte</p> <p>Per la coorte dei sarcomi ossei in seconda linea, la dimensione campionaria è stata ottenuta con i medesimi assunti sopra riportati, ma con un errore di tipo I α di 0.10. Di conseguenza 38 pazienti saranno inseriti in questa coorte</p> <p>Una quota aggiuntiva di 5-7% di pazienti potrebbero essere arruolati per compensare eventuali pazienti non valutabili.</p> <p>.</p> <p>Stage 2</p>

	<p>Disegno di sopravvivenza da un braccio basato su Lawless (Lawless, Statistical Models and Methods for Lifetime Data, John Wiley and Sons, 2003).</p> <p>Le formule si basano sull'assunto di un arruolamento uniforme nel tempo, nessuna perdita al follow-up e tempi di decesso esponenzialmente distribuiti.</p> <p>Per ogni coorte la dimensione campionaria è stata calcolata sulla l'end-point primario di PFSR a 6 mesi, con eccezione del sarcoma alveolare delle parti molli, dove l'end point primario è il PFSR a 12 mesi.</p> <p>Con un tempo stimato di arruolamento pari a 24 mesi per ogni coorte la dimensione del campione è stimata sulla base di questi assunti:</p> <ul style="list-style-type: none">• errore di tipo I α of 0.05 e• una potenza of 0.80, <p>è necessario includere 22-27 pazienti in ogni coorte per un numero totale in 7 coorti di 162 pazienti.</p> <p>Una quota aggiuntiva di 5-7% di pazienti potrebbero essere arruolati per compensare eventuali pazienti non valutabili</p> <p>Per le variabili che seguono una distribuzione binomiale come PFSR a per le variabili categoriche, verranno calcolate le frequenze e le percentuali, così come il loro intervallo di confidenza.</p> <p>Nel caso occorra confrontare variabile categoriche il test di Chi.quadro e il test di Fisher estratto verranno effettuati.</p> <p>Inoltre la estimation secondo Kaplan-Meier sarà utilizzata per il PFS. Dove possibile, l'analisi esploratoria includerò i modelli di Cox per stimare l'impatto di diversi fattori sulla PFS.</p>
--	--

ImmunoSarc SCHEMA DELLO STUDIO

Sezione del protocollo	Stadi	PRE-TRATTAMENTO	TRATTAMENTO										Fine tratt. EOT	FOLLOW-UP	
			Induzione (da giorno 1 a 14) + Mantenimento (da giorno 15 in poi)												
		Screening (≤ 28 giorni dall'inizio trattamento)	Sett 1 G1	Sett 3 G1	Ogni 4 Sett.	Sett 5 G1	Sett 7 G1	Ogni 8 Sett.	Sett 9 G1	Sett 11 G1	Sett 13 G1	Sett 15 G1			
7.2	Informazione al paziente e consenso														
	Informativa al paziente	X (prima dello screening)													
	Ottenimento del consenso informato scritto	X (prima dello screening)													
7.3	Eleggibilità e procedure di arruolamento														
	Assegnazione del numero di screening	X													
	Revisione Patologica centralizzata	X													
	Conferma di eleggibilità	X													
	Arruolamento	X													
7.4	Valutazioni cliniche														
	Demografia e anamnesi	X													
	ECOG ¹	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
7.5	Valutazioni di laboratorio (+/- 3 giorni)														
	Biochimica ^{2, 3}	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
	Ematologia	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
	Cogagulazione	X	X		X	X									
	Analisi delle urine per proteinuria (UPC)	X	X		X	X									
	Test di funzionalità della tiroide	X			X										
	Test di gravidanza ⁵	X				X			Ogni 6 settimane						
7.6	Valutazioni di sicurezza														
	Esame fisico ⁶	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
	Segni Vitali ⁷	X	X	X ⁷	X	X ⁷	X ⁷		X ⁷	X ⁷	X ⁷	X ⁷	X	X	
	Eventi Avversi		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
	Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
	ECG ⁸	X			X ⁸				X ⁸						
	TAC encefalica	X													
	LVEF ⁹	X							Ogni 12 settimane				X ⁹		
7.7	Valutazioni di efficacia														
	TAC/RMN torace-addome ¹⁰	X						X					X		
	Scintigrafia ossea (se clinicamente indicata)	X							Ogni 6 mesi fino a progressione						
	Revisione radiologica centralizzata												X		
7.8	Trattamento														
	Sunitinib														
	Dispensazione		X		X										
	Somministrazione		Giornalmente in modo continuo												
	Compliance				X									X	
	Nivolumab														
	A Somministrazione			X					Ogni 2 settimane						
	Compliance				X									X	
7.9	Raccolta di material biologico														
	Blocchetto di materiale tumorale ¹¹	X									X				
	Raccolta di sangue ¹²	X		X							X		X		
7.10	Valutazione di sopravvivenza														
	Viste di Follow-up													Ogni 3 mesi	

- (1) ECOG verrà valutato allo screening: 14 e 7 giorni prima dell'inizio terapia. Poi andrà ripetuto ad ogni visita
- (2) Urea, creatinina, albumina, fosfatasi alcalina, alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina totale, calcio, potassio sodio, magnesio, fosforo inorganico, glicemia e lattato deidrogenasi (LDH).
- (3) Testi di funzionalità epatica: Prima dell'inizio trattamento. Settimane 3, 5, 7, 9, 12 (fine di mese 3) e 16 (fine di mese 4). Successivamente, quando clinicamente indicato. Il monitoraggio periodico proseguirà dopo mese 4.
- (4) Testi di funzionalità tiroidea: (T4 and TSH) monitored every 4 weeks.
- (5) Il test di gravidanza dovrà essere effettuato nei 7 giorni precedenti la prima somministrazione di farmaco e successivamente ogni 6 settimane.
- (6) Esame fisico: ad ogni visita.
- (7) Monitoraggio della pressione sanguigna: la pressione sanguigna potrà essere valutata con ogni metodo che lo sperimentatore ritenga appropriato (es a domicilio o da un altro medico) purché lo sperimentatore ne venga informato e possa verificarle e prendere le appropriate azioni in caso di valori fuori dai valori di normalità
- (8) ECG: Ogni 4 settimane fino a mese 6 di trattamento. Ogni 8 settimane dopo mese 6 fino a fine trattamento

- (9) Fine studio: LVEF non dovrà necessariamente essere valutata se valutata nelle 4 settimane precedenti.
- (10) I pazienti dovranno essere valutati radiologicamente a mese 6 (settimana 24) calcolati a partire dalla arruolamento. La TAC/RMN cerebrale dovrà essere effettuata solo se clinicamente indicata.
- (11) Blocco in paraffina di materiale tumorale dovrà essere raccolto come di seguito:
- 1 blocco in paraffina, rappresentativo del tumore della biopsia diagnostica/resezione (materiale di archivio) prima dell'inizio terapia (obbligatorio)
 - 1 blocco in paraffina, rappresentativo del tumore ottenuto da una biopsia eseguita 28 giorni prima dell'inizio del trattamento obbligatorio) 1 blocco in paraffina, rappresentativo del tumore della biopsia effettuata a fine di mese 3 (settimana 13) o prima in caso di progressione o risposta prima di mese 3 (obbligatorio)
 - Se a fine di mese 3 non si è registrata nè progressione nè risposta, una terza opzionale biopsia potrà essere effettuata al momento della progressione o della risposta (a seconda di cosa avvenga prima).
- E' raccomandata la discontinuazione di sunitinib nei 5 giorni precedenti la biopsia. Dopo la biopsia di mese 3 (settimana 13, giorno 1) si raccomanda di re-iniziare sunitinib entro 48hr dalla biopsia se effettuata a livello dei tessuti molli o entro 3-4 giorno se è stata effettuata a livello delle viscere (fegato, polmone)
- (12) Campioni di sangue verranno raccolti come di seguito:
- 27.5 mL di sangue periferico entro le 72 prima dell'inizio di sunitinib (basale)
 - 27.5 mL di sangue periferico prima della prima somministrazione di nivolumab (settimana 3 giorno 1).
 - 27.5 mL di sangue periferico a fine di mese 33 (settimana 13).
 - 27.5 mL di sangue periferico dopo ogni rivalutazione radiografica (ogni 2 mesi) fino a fine trattamento (inclusa la rivalutazione di progressione)