



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 495 DG del 20 NOV 2019

OGGETTO

APPROVAZIONE DELL'ACCORDO PER COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON OSPEDALE SAN RAFFAELE S.R.L. PER LO SVOLGIMENTO DELLO STUDIO BIOLOGICO OSSERVAZIONALE "MIP" -PROTOCOLLO INT N. 82/19- NELL'AMBITO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI CUI AL PROTOCOLLO DI STUDIO "PURE-01" APPROVATA CON DETERMINAZIONE N. 378DG/2016 –

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria

Il dirigente della struttura semplice
Trasferimento Tecnologico (TTO)
(dott. Antonio Cammarozzo)

In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

- si provvede alle registrazioni contabili.
 il provvedimento non comporta registrazioni contabili, né impegni finanziari futuri.

Il direttore *ad interim* della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
(dott. Andrea Frignani)

CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Andrea Frignani	dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 14 pagine di cui 10 pagine di allegati parte integrante
Atti n. 1.6.05 - 367/2019
/sc

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL



IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Responsabile del procedimento della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), che, a seguito di istruttoria, attesta:

richiamato il D. Lgs. n. 211/2003 in tema di “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;

atteso che la Fondazione promuove una sperimentazione clinica dal titolo :“PURE-01: Studio di Fase 2, in aperto, a singolo braccio, con anticorpo monoclonale anti-PD1 MK-3475 (Pembrolizumab) in pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante candidati a cistectomia radicale”, da svolgersi presso la s.c. Oncologia Medica 1, diretta dal prof. Filippo de Braud, sotto la responsabilità scientifica del dott. Andrea Necchi, Dirigente Medico presso la medesima struttura, approvata con determinazione n. 378DG/2016;

dato atto che

- l’Ospedale San Raffaele S.r.l., con sede legale in Via Olgettina 60 – Milano, ha concepito e disegnato uno studio biologico osservazionale dal titolo: “Studio del Microbioma in pazienti affetti da tumore uroteliale localizzato sottoposti ad Immunoterapia pre-operatoria con Pembrolizumab” – Studio MIP, nell’ambito della sperimentazione clinica sopra richiamata, la cui durata è prevista in circa due anni;
- per lo svolgimento dello studio MIP, la Fondazione invierà all’Ospedale San Raffaele i campioni biologici per la caratterizzazione del micro bioma in fluidi prelevati da n. 80 pazienti arruolati nel corso della sperimentazione clinica PURE-01, per l’effettuazione delle analisi;

preso atto che, nella seduta del 15 aprile 2019, il Comitato Etico della Fondazione ha rilasciato parere favorevole, attribuendo il numero INT 82/19 allo studio biologico osservazionale di cui al protocollo di studio redatto in pieno accordo alle normative europee di “Good Clinical Practice” (recepite dal Decreto Ministero Sanità 15 luglio 1997), depositato in atti al relativo fascicolo;

vista la documentazione necessaria alla formalizzazione dell’accordo contrattuale, pervenuta dal Comitato Etico della Fondazione in data 18 aprile 2019, successivamente integrata in data 4 novembre 2019, e depositata in atti nel relativo fascicolo;

preso atto che nell’ambito dell’esecuzione dello studio biologico osservazionale di cui trattasi e, come riportato nel piano di spesa predisposto dal dott. Andrea Necchi, pervenuto alla s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) in data 8 agosto 2019 è previsto un importo complessivo pari ad € 100,00, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, per la copertura delle spese di spedizione del materiale biologico raccolto nell’ambito dello studio di cui trattasi;



dato atto che,

- in conformità alle disposizioni di cui alla Circolare Ministero della Salute nonché al Decreto Regione Lombardia n. 11960/2004 relative agli “Studi osservazionali”, non è richiesta alcuna copertura assicurativa specifica, essendo gli atti medici in essi contemplati già compresi nella copertura assicurativa che la Fondazione ha stipulato con la XL Insurance Company Limited, Rappresentanza Generale per l’Italia (polizza n. IT00016214LI13A) per la responsabilità civile verso terzi (morte, lesioni personali e danneggiamenti a cose) derivante alla Fondazione nella sua qualità di sperimentatore, autorizzato a norma di legge, a svolgere attività di sperimentazione;
- tale copertura è efficace per richieste di risarcimento superiori ad un importo pari ad € 250.000,00 mentre per richieste di risarcimento inferiori all’importo indicato, la Fondazione provvede direttamente in regime di autoassicurazione;

considerato che la realizzazione di attività di ricerca sanitaria e la stipulazione dei correlati atti contrattuali rientrano nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

ritenuto pertanto di approvare l’Accordo per collaborazione scientifica di cui trattasi, precedentemente concordato con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) e inoltrato dall’Ospedale San Raffaele S.r.l., pervenuto in data 11 luglio 2019;

considerato altresì che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all’Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell’art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009, nel testo vigente;

dato atto dell’attestazione di regolarità dell’istruttoria, sia sotto il profilo tecnico che di legittimità, nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;

richiamata la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto “Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale”;

visti i pareri favorevoli dei Direttori Scientifico, Amministrativo e Sanitario della Fondazione, resi per quanto di competenza,

D E T E R M I N A

- 1- di approvare l’Accordo per collaborazione scientifica con l’Ospedale San Raffaele S.r.l., con sede legale in Via Olgettina 60 – Milano, per l’esecuzione dello studio biologico osservazionale dal titolo: “Studio del Microbioma in pazienti affetti da tumore uroteliale localizzato sottoposti ad Immunoterapia pre-operatoria con Pembrolizumab” – Studio MIP, nell’ambito della sperimentazione clinica promossa dalla Fondazione “PURE-01”, nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale, di cui al protocollo INT n. 82/19, da svolgersi presso la s.c. Oncologia Medica



- 1, diretta dal prof. Filippo de Braud, sotto la responsabilità scientifica del dott. Andrea Necchi, Dirigente Medico presso la medesima struttura;
- 2- che le spese di spedizione del materiale biologico per un importo complessivo pari ad € 100,00, oltre I.V.A., se ed in quanto dovuta, saranno sostenute dalla s.c. Oncologia Medica 1 (codice identificativo interno n. Q/16/085);
- 3- di individuare lo Sperimentatore Principale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto, con particolare riferimento alla corretta tempistica della fatturazione e al relativo monitoraggio, nonché quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto della sperimentazione clinica in argomento;
- 4- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009, nel testo vigente.

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Stefano Manfredi

ACCORDO PER COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

TRA

la Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, con sede legale in via G. Venezian, 1 - 20133 Milano, Codice Fiscale n. 80018230153 e Partita IVA n. 04376350155, nella persona del Suo Direttore Generale, Dott. Stefano Manfredi (in seguito denominata “Fondazione”)

E

Ospedale San Raffaele SRL, con sede legale in Via Olgettina 60 - 20132 Milano, Codice Fiscale/Partita IVA n. 07636600962 nella persona del Suo Direttore Operativo – Area Ricerca, dott.ssa Anna Flavia d’Amelio Einaudi (in seguito denominata “OSR”)

Premesso che:

- la Fondazione promuove una sperimentazione clinica dal titolo “*PURE-01: Studio di Fase 2, in aperto, a singolo braccio, con anticorpo monoclonale anti-PD1 MK-3475 (Pembrolizumab) in pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante candidati a cistectomia radicale*” (“Sperimentazione”) da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del dott. Andrea Necchi (“Responsabile Scientifico della Fondazione”), Dirigente Medico presso la s.c. Oncologia Medica 1 della Fondazione, diretta dal prof. Filippo de Braud;
- OSR ha concepito e disegnato, tramite il proprio responsabile scientifico dott. Massimo Alfano, uno studio biologico dal titolo “*Studio del Microbioma in pazienti affetti da tumore uroteliale localizzato sottoposti ad Immunoterapia pre-operatoria con Pembrolizumab, nell’ambito dello studio PURE-01 (MIP)*” (“Studio”) meglio descritto nell’allegato al presente accordo;
- in data 15 aprile 2019, il Comitato Etico della Fondazione ha espresso parere favorevole all’effettuazione dello Studio in argomento, approvando l’individuazione da parte del Responsabile Scientifico della Fondazione di OSR, quale struttura idonea allo svolgimento dello stesso;

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:

ART. 1

Oggetto dell'accordo

Il presente accordo intende disciplinare l'attività di ricerca da prestarsi da OSR in favore della Fondazione, sotto la responsabilità del dott. Massimo Alfano, in servizio presso l'Istituto di Ricerca Urologica (URI) dell'Ospedale San Raffaele ("Responsabile Scientifico OSR").

La Fondazione invierà a OSR campioni biologici per la caratterizzazione del micro bioma in fluidi provenienti dall'apparato urinario (urine) ed intestinale (feci) prelevati da n. 80 pazienti arruolati nel corso della Sperimentazione dalla Fondazione ("Materiale Biologico"), per un totale di n. 160 campioni, su cui OSR si impegna ad effettuare le seguenti attività, in conformità all'allegato:

- Estrazione del materiale genomico batterico necessario per la caratterizzazione del microbioma;
- Analisi del profilo microbiomico;
- Validazione dei dati.

Lo Studio verrà interamente condotto presso OSR. Le spese di trasporto dei campioni saranno a carico della Fondazione.

OSR avrà altresì facoltà di effettuare "Analisi *in silico* di tipo metagenomico" previste dal Protocollo di Studio, secondo quanto verrà successivamente definito tra le parti mediante apposito emendamento contrattuale.

ART. 2

Materiale Biologico

Il Materiale Biologico è di proprietà della Fondazione e viene reso disponibile a OSR ai fini dello svolgimento dello Studio. Nessuna disposizione del presente atto conferisce a OSR alcun diritto sul Materiale Biologico.

La Fondazione ha provveduto al prelievo del Materiale Biologico in conformità alla normativa applicabile vigente in tema di rilascio del consenso informato e provvederà ad inviarlo a OSR garantendone la qualità, l'integrità e la tracciabilità, nonché il rispetto delle norme di sicurezza.

Il Materiale Biologico viene trasmesso debitamente anonimizzato e munito di un codice di riferimento univoco, che consente la tracciabilità dello stesso. I dati, le informazioni, i documenti e il Materiale Biologico raccolti durante lo Studio saranno mantenuti anonimi ed elaborati per soli scopi scientifici, nei limiti e modi consentiti della legge e dalla dichiarazione di consenso resa dal paziente.



Nel caso in cui il paziente revochi il consenso al trattamento dei dati per scopi di ricerca, il Materiale Biologico sarà distrutto ovvero restituito alla Fondazione in conformità alle indicazioni di quest'ultima.

Il Materiale Biologico sarà conservato presso OSR per un periodo di tempo non superiore a quello necessario al perseguimento degli scopi per i quali è stato raccolto e trasmesso e solo il personale specificamente autorizzato vi avrà accesso. OSR non potrà utilizzare tali campioni per scopi non regolati dal presente accordo.

OSR si impegna a rendere sempre disponibile il Materiale Biologico per la Fondazione, qualora quest'ultima ne richiedesse la restituzione entro 60 giorni dalla richiesta, ferma restando la facoltà di completare le attività in corso al momento della richiesta. OSR accetta di informare prontamente la Fondazione dell'eventuale esaurimento del quantitativo di Materiale Biologico consegnato e di fornire a quest'ultima, dietro sua richiesta, idonea documentazione comprovante l'utilizzo dell'intero quantitativo di Materiale Biologico consegnato. Qualora parte del Materiale Biologico dovesse residuare al termine delle analisi, il medesimo verrà restituito alla Fondazione ovvero distrutto in conformità alle indicazioni di quest'ultima.

Salvo quanto espressamente vietato dalla legge, OSR dichiara che l'utilizzo, lo stoccaggio nonché lo smaltimento del Materiale Biologico avverranno sotto la sua esclusiva responsabilità. Pertanto, OSR si impegna fin d'ora a manlevare, risarcire e tenere indenne la Fondazione, nonché i suoi rappresentanti, amministratori e dipendenti, da ogni e qualsiasi responsabilità, azione e/o richiesta di indennizzo da parte di terzi che possano derivare direttamente o indirettamente dall'utilizzo, dallo stoccaggio e/o dallo smaltimento del Materiale Biologico presso OSR. E' fatto salvo il caso in cui, nei limiti consentiti dalla legge, sarà responsabile la Fondazione, in quanto trasmittente del Materiale Biologico, nei confronti di OSR per danni causati da dolo o colpa grave.

Salvo quanto espressamente vietato dalla legge, OSR dichiara che i risultati dello Studio sono per loro natura sperimentali e vengono forniti senza alcuna garanzia, incluse a titolo esemplificativo garanzie di idoneità allo scopo, conformità, non contraffazione. Pertanto, la Fondazione si impegna fin d'ora a manlevare, risarcire e tenere indenne OSR, nonché i suoi rappresentanti, amministratori e dipendenti, anche successivamente alla scadenza del presente accordo, da ogni e qualsiasi responsabilità, azione e/o richiesta di indennizzo da parte di terzi che possano derivare direttamente o indirettamente dall'utilizzo o dallo stoccaggio dei risultati da parte della Fondazione.

ART. 3

Obbligo di riservatezza

Le Parti, nelle persone dei rispettivi Responsabili, si impegnano a mantenere tutti i dati, informazioni, notizie e documenti forniti dall'altra Parte per l'esecuzione dello Studio, nella più assoluta e completa segretezza, nonché di dividerli solo con i propri ricercatori e/o personale che, per qualsiasi motivo,



abbiano necessità di venire eventualmente a conoscenza di tali dati, informazioni, notizie e documenti ai fini dell'esecuzione dello Studio, previa estensione degli obblighi di confidenzialità anche rispetto a tali ricercatori/personale e ferma la responsabilità di OSR per eventuali violazioni commesse da questi ultimi. Tutti gli obblighi di cui al presente articolo sussisteranno e sopravvivranno alla scadenza o alla risoluzione anticipata del presente accordo.

ART. 5

Proprietà intellettuale e pubblicazioni

Fermo restando quanto previsto dalle vigenti disposizioni legislative e regolamentari in materia di diritto d'autore e di invenzioni, la proprietà intellettuale dei risultati dello Studio sarà definita tenendo in considerazione il contributo di ricerca e l'attività inventiva di ciascuna delle parti ai fini del conseguimento di tali risultati. Le Parti negozieranno in buona fede un accordo volto a regolare lo sfruttamento commerciale di eventuali risultati in contitolarità.

Fermo restando quanto precede, ciascuna parte concede all'altra una licenza non esclusiva, non commerciale, gratuita e irrevocabile sulle proprie quote di titolarità dei risultati dello Studio esclusivamente ad uso interno di ricerca.

Qualunque pubblicazione o diffusione dei risultati derivanti dallo svolgimento dello Studio avverrà in forma congiunta, nel rispetto dei rispettivi diritti di proprietà intellettuale e sulle informazioni confidenziali. In conformità alla prassi scientifica, le pubblicazioni dovranno riportare i seguenti nomi: per la Fondazione dott. Andrea Necchi e dott. Daniele Raggi; per OSR: prof. Alberto Briganti, prof. Andrea Salonia, dott. Massimo Alfano, dott. Filippo Pederzoli e Prof. Francesco Montorsi.

OSR accetta di menzionare la Fondazione in qualunque pubblicazione ove si citi il Materiale.

ART. 6

Responsabilità e assicurazione

In conformità alla vigente normativa, lo Studio rientra nell'ambito della normale copertura assicurativa prevista per l'attività di ricerca in essere in ciascuna parte. Nella fattispecie le Parti dichiarano di essere coperte da apposita polizza assicurativa per responsabilità civile verso terzi (morte, lesioni personali e danneggiamenti a cose) per tutte le proprie attività istituzionali.

ART. 7

Tutela dati personali



Ciascuna Parte si impegna a trattare i dati personali eventualmente ricevuti dall'altra ai soli fini della conduzione dello Studio, in piena ed integrale conformità con le disposizioni del Codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al D. Lgs. 196/2003, dei provvedimenti e delle autorizzazioni generali emanati dal Garante Privacy in merito ai trattamenti effettuati per scopi di ricerca scientifica e ai dati idonei a rilevare lo stato di salute e ai dati genetici, nonché del Regolamento (UE) 2016/679 del 27 aprile 2016, adottando i massimi standard di sicurezza e consentendo l'accesso alla banca dati ai soli soggetti debitamente incaricati.

ART. 8

Durata dell'accordo e recesso

Il presente accordo entra in vigore alla data della sua ultima sottoscrizione ed è valido fino al termine dello Studio, la cui durata è prevista in 2 anni.

Le Parti si riservano in ogni caso la facoltà di recedere dal rapporto previa comunicazione a mezzo lettera raccomandata R.R. almeno 60 gg. prima della conclusione anticipata dell'accordo.

Nessuna pretesa potrà essere avanzata dalle parti in conseguenza dell'anticipata cessazione del presente accordo.

ART. 9

Decreto legislativo n. 231/2001

Le Parti si impegnano al rispetto delle disposizioni di cui al D.Lgs. n. 231/2001 recante "Disciplina della responsabilità amministrativa delle persone giuridiche, delle società e delle associazioni anche prive di personalità giuridica, a norma dell'articolo 11 della legge 29 settembre 2000, n. 300".

L'inosservanza da parte di una delle parti degli impegni assunti legittimerà una risoluzione immediata dal presente contratto da parte della parte non inadempiente ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 cod. civ. mediante comunicazione, inviata a mezzo di raccomandata a/r, contenente la contestazione degli addebiti di responsabilità e con la quale dichiararsi di volersi avvalere della presente clausola risolutiva espressa.

Sono fatti salvi i diritti maturati dalle parti fino alla risoluzione del presente accordo.

Le parti dichiarano di non aver mai subito sanzioni né di avere a loro carico, allo stato attuale, alcun procedimento di cui al D. Lgs. n. 231/2001.

Ciascuna parte si impegna, altresì, ad informare l'altra parte in ordine ad ogni eventuale contestazione correlata agli ambiti di cui al D. Lgs. n. 231/2001 che dovesse esserle mossa nella fase di esecuzione del presente accordo e di eventuali successive proroghe.



ART. 10

Uso del nome delle Parti

Ciascuna Parte dovrà ottenere il consenso scritto dell'altra Parte prima di utilizzarne il nome, il marchio e/o il logo in qualunque pubblicità relativa allo Studio.

Non è consentito l'utilizzo del marchio e del logo delle Parti per attività pubblicitarie/commerciali che non rientrano nelle disposizioni del presente Accordo.

ART. 11

Foro competente

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione della presente convenzione, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente in via esclusiva il Foro di Milano.

ART. 12

Registrazione

La presente convenzione è soggetta a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 4 della tariffa-parte II - del DPR 26/4/1986, n° 131, con costi a carico della parte registrante.

Letto, confermato e sottoscritto.

Milano,

FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI"

IL DIRETTORE GENERALE

(dott. Stefano Manfredi)

.....

Il Responsabile Scientifico della Fondazione

(dott. Andrea Necchi)

.....

Data: 12/1/18



Milano,

OSPEDALE SAN RAFFAELE SRL

DIRETTORE OPERATIVO – AREA RICERCA

(Dott.ssa Anna Flavia d'Amelio Einaudi)

[Handwritten signature]
.....

Il Responsabile Scientifico OSR

(dott. Massimo Alfano)

[Handwritten signature]
.....

Data: *25/06/2019*



MICROBIOME IN PURE-01 (MIP-01)

BACKGROUND

Among the several mechanisms of tumor resistance to immunotherapy, host and environmental factors can have a major impact on the efficacy of cancer treatments (1). In this context, the composition of the mammalian microbiome (i.e. bacterial microbiome + archeal microbiome + virome + mycobiome + meiofauna) has emerged as a major factor that exerts a profound impact on the regulation of peripheral immune cells, including in the cancer microenvironment (2). Disrupting the microbiome, especially the gut microbiome, a condition that is referred to as “intestinal dysbiosis”, can have systemic effects throughout the entire organism, including initiation/progression of various types of cancers (3), response to anticancer treatments (4,5) and onset and severity of treatment-related toxicities (4, 6).

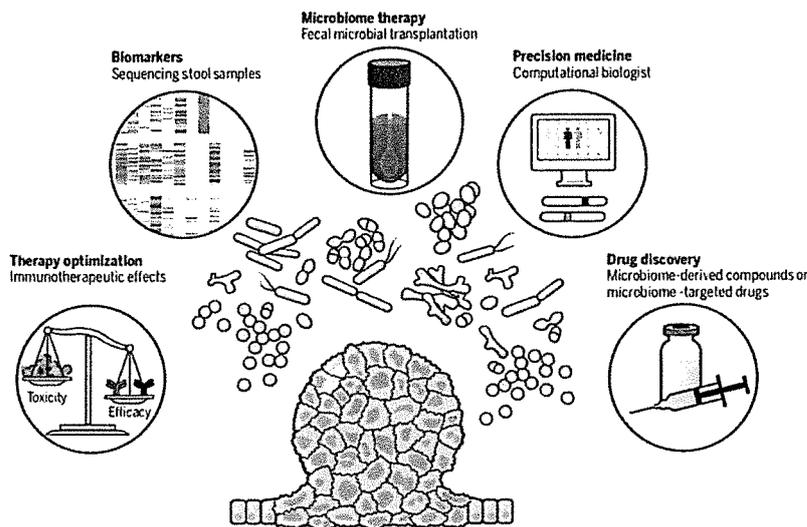


Figure 1 The complex interplay between cancer, immunity, and microbiota may be partially elucidated by novel “omics” technologies: metagenomics, metatranscriptomics, culturomics, metabolomics, co-occurrence analyses, and three-dimensional crypt. (From Zitvogel et al., *Science* (2018))

It has been shown that the therapeutic efficacy of PD-1/PD-L1 blockade is associated with the presence of *Bifidobacterium* spp., which activate antigen-presenting cells (5). However, the most striking and provocative data on microbiome and immunotherapy have been derived from the sequencing of baseline stool samples from patients treated with anti-PD-1 therapies. 16S ribosomal RNA-based sequencing of gene amplicons and shotgun DNA sequencing of patient stool samples have identified subsets of bacteria more abundant in responding vs. nonresponding patients. It is even more impressive that bacteria associated with general health (e.g. *Clostridiales*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* spp., *B. fragilis*, *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacteria*) or immunogenicity (*Enterococci*, *Collinsella* and *Alistipes*) were found to be abundant in responding patients, regardless different dietary habits, geographic locations and tumor types (4,5,7-10). Microbiome studies are no longer relegated to microbiology labs, but they recently entered the clinical oncology departments as real trials. Several pharma and biotech companies have just launched microbiome-immunotherapy cancer clinical trials and the interest for such trials is growing steeply time after time.



Sponsors and collaborators	Checkpoint Inhibitor	Microbiome Intervention	Cancer	Status
The University of Pittsburg and Merck & Co.	Pembrolizumab	FMT from PD1 responders	Melanoma	Opens in March 2018
Evelo Biosciences and undisclosed partners	Undisclosed	At least two single-strain treatment arms	Melanoma, colorectal, renal and others	Opens in Q2 2018
Parker Institute for Cancer Immunotherapy, Seres Therapeutics and MD Anderson Cancer Center	PD1 blocker	FMT from PD1 responders, and/or SER401 (an oral consortium of spore-forming bacteria)	Melanoma	Opens in 2018
Vedanta Biosciences	Undisclosed	Clonal bacteria consortium	Undisclosed	IND filing in 2018, opens in 2018 or 2019

FMT, faecal microbiota transplantation; IND, investigational new drug; PD1, programmed cell death protein 1.

AIM

The Aim of MIP-01 is to assess the role of microbiome in patients with muscle-invasive bladder cancer enrolled in the PURE-01 clinical trial and its influence on response to pembrolizumab. In particular, we aim to characterize the urinary microbiome, as we hypothesize is the most relevant for bladder cancer response to therapy.

WHAT WE CAN DO

Paired urinary/fecal/vaginal/buccal microbiome in BCa patients, stratified for sex; urine from age-matched and sex-matched controls. Urinary meta-proteomic and meta-metabolomic might follow (i.e., biomarkers for responder and non-responder, for example for screening of BCa patients).

Tissue-associated microbiome using pair-wised non-neoplastic and neoplastic bladder from BCa patients treated with anti PD1 immunotherapy, responder and non-responder. *Up to pathology coordination.*

WHAT WE EXPECT

Primary goal:

- To establish the association between anti-PD-1 responders/non-responders and the urinary microbiome, taking into account sex differences. Control group is represented by MIBC patients undergoing to standard neoadjuvant chemotherapy.

Secondary goal:

- To assess the association among several liquid tissues in BCa patients; this association will allow to establish if the dysbiosis is systemic or local (i.e., induced by the neoplasia)
- To assess the source of the urinary microbiome (gut vs. vagina)
- To establish if the urinary microbiome is representative of the bladder microbiome
- To associate all above features with clinical and anamnestic data

REFERENCES

1. Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J. A., & Ribas, A. (2017). Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 168(4), 707-723.
2. Chen, D. S., & Mellman, I. (2017). Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, 541(7637), 321.
3. Zitvogel, L., Daillere, R., Roberti, M. P., Routy, B., & Kroemer, G. (2017). Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nature Reviews Microbiology*, 15(8), 465.
4. Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., ... & Poirier-Colame, V. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, aad1329.
5. Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P., Alou, M. T., Daillère, R., ... & Fidelle, M. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91-97.



6. Dubin, K., Callahan, M. K., Ren, B., Khanin, R., Viale, A., Ling, L., ... & Pamer, E. G. (2016). Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature communications*, 7, 10391.
7. Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., ... & Dai, R. M. (2013). Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*, 342(6161), 967-970.
8. Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., Soularue, E., Le Roux, K., Monot, C., ... & Vaysse, T. (2017). Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Annals of Oncology*, 28(6), 1368-1379.
9. Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., ... & Cogdill, A. P. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103.
10. Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M. L., ... & Gajewski, T. F. (2018). The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 359(6371), 104-108.

