



Studio randomizzato di fase II e con una coorte osservazionale, sull'attività della Trabectedina vs Gemcitabina in pazienti con leiomiomasarcoma metastatico o localmente avanzato pretrattati con chemioterapia convenzionale (ARTICLE)

EudraCT:	2020-000741-13
Codice di studio:	<u>ISG-ARTICLE</u>
Clinicaltrial.gov NCT	<u>NCT04383119</u>
Farmaci in studio:	Trabectedina and Gemcitabina
Numero/Versione/Data dello studio:	Vers 4.0 21 December 2022
Nome dello Sponsor e Indirizzo:	I.S.G. Italian Sarcoma Group ETS Via Farini 31 40124, Bologna – Italy
Telefono dello Sponsor:	██████████
Email dello Sponsor:	██
Centro Coordinatore:	Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma Via Alvaro del Portillo, 200 00128 Roma, Italy
Sperimentatore Coordinatore:	████████████████████
Responsabile dell'Analisi Traslaionale :	████████████████████ ██ ████████████████████
Metodologia:	Studio di fase II, randomizzato a due bracci con cross over
Tipo:	No Profit
Finanziatore:	██████████

SINOSSI

Titolo	Studio randomizzato di fase II e con una coorte osservazionale sull'attività della Trabectedina vs Gemcitabina in pazienti con leiomiomasarcoma metastatico o localmente avanzato pretrattati con chemioterapia convenzionale
Sponsor	I.S.G Italian Sarcoma Group ETS
Sperimentatore Resposonabile	<p>██████████</p> <p>Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma Via Alvaro del Portillo, 200 00128 Roma, Italy</p>
Fase Clinica	II
Scopo dello studio	<p>Lo studio ha lo scopo di valutare l'efficacia della Trabectedina (braccio A) nei leiomiomasarcomi avanzati, rispetto alla Gemcitabina (braccio B).</p> <p>In aggiunta alla corte randomizzata, lo studio ha anche una corte osservazionale prospettica che includerà quei pazienti che rifiuteranno la randomizzazione o per i quali lo sperimentatore non giudicherà appropriate l'opzione di randomizzazione.</p> <p>Al fine di permettere la sola partecipazione a centri alla solo la parte osservazionale prospettica (non-randomizzata) è stata introdotta la possibilità di partecipare allo studio e di ricevere l'approvazione esclusivamente della coorte prospettica osservazionale</p> <p>In parallelo verrà sviluppato uno studio traslazionale opzionale, in entrambe le coorti, con il fine di identificare fattori predittivi di risposta alla Trabectedina o alla Gemcitabina in questo specifico istotipo.</p>
Obiettivi dello studio <i>Primari</i>	<p>Confrontare il Growth Modulation Index (GMI) in pazienti trattati con Trabectedina o Gemcitabina per leiomiomasarcoma localmente avanzato o metastarico e che abbiano ricevuto chemioterapia con antracicline, Il Growth Modulation Index è il rapporto tra il Time To Progression in n linea (TTPn) di terapia ed il TTPn-1 con la linea precedente. Un $GMI > 1.33$ può essere considerato come indice di attività negli studi di fase II.</p> <p>Nello specifico, il GMI verrà calcolato come rapport tra $TTP_{Trabectedina/Gemcitabina}$ e $TTP_{first\ line}$</p>
<i>Secondari</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare l'Overall Response Rate (ORR), definito tramite I criteri RECIST, versione 1.1 in pazienti con leiomiomasarcoma avanzato e trattati con Trabectedina, rispetto a pazienti trattatati con Gemcitabina. • Valutare l'Overall Survival (OS) in pazienti con leiomiomasarcoma avanzato e trattati con Trabectedina, rispetto a pazienti trattatati con Gemcitabina. • Valutare la Progression Free Survival (PFS) e la Progression Free Survival Rate (PFSR) a 6 mesi in pazienti con leiomiomasarcoma avanzato e trattati con Trabectedina, rispetto a pazienti trattatati con Gemcitabina. • Valutare la Duration Of Response (DOR) tramite I criteri RECIST, versione 1.1 in pazienti con leiomiomasarcoma avanzato e trattati con Trabectedina, rispetto a pazienti trattatati con Gemcitabina.

<p><i>Esploratori</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare GMI2 calcolato come rapporto tra $TTP_{\text{third line}}$ e $TTP_{\text{second line}}$ nel sub-set di pazienti che hanno effettuato il crossover dopo la progression alla seconda linea Valutare la sicurezza e la tollerabilità della Trabectedina rispetto alla Gemcitabina <p>Gli obiettivi esploratori comprenderanno l'identificazione di mutazioni genetiche che possano essere associate a risposta/resistenza al trattamento e la correlazione con outcome clinici.</p> <p>Inoltre, al fine di generare ipotesi relative all'attività della Trabectedina in specifici sottogruppi, I pazienti verranno stratificati sulla base delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età (<65 vs. ≥ 65) - sesso (maschi vs. femmine) - sede di malattia (LMS uterini vs. LMS non uterini) - ECOG performance status (0 vs ≥ 1). - Chemioterapia di prima linea con antracicline <p>L'obiettivo della coorte osservazionale è di confermare che le caratteristiche dei pazienti nel braccio sperimentale sono rappresentative della "real life" per i pazienti oggetto di studio e di escludere ogni bias di selezione. I pazienti di tale coorte non verranno valutati per la risposta e per gli outcomes di sopravvivenza</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Si tratta di uno studio prospettico italiano, multicentrico, a due coorti: con una coorte randomizzata in aperto, con crossover ed una coorte osservazionale prospettica.</p> <p>Dopo aver firmato il consenso informato e valutato I criteri di eleggibilità, I pazienti che saranno inclusi nella coorte randomizzata, saranno randomizzati a ricevere Trabectedina o Gemcitabina (Parte I dello studio). In caso di progressione o di tossicità inaccettabile, il paziente riceverà l'altro farmaco instudio (parte II dello studio) e continuerà a riceverlo fino a progressione o tossicità inaccettabile (o decisione del paziente).</p> <p>I pazienti che accetteranno di partecipare e firmeranno il consenso informato della coorte osservazionale, non saranno randomizzati e riceveranno il trattamento in accordo alla scelta dello sperimentatore o alla pratica clinica</p> <p>Lo studio sarà condotto in Italia in circa 12 centri, al fine di reclutare 100 pazienti nella coorte randomizzata arruolabili in un periodo di circa 18 mesi. Il follow up durerà circa 30 mesi.</p> <p>La coorte osservazionale servirà da controllo esterno nel contesto del trattamento di "real life".</p>
<p>Numero di pazienti</p>	<p>Impostando l'errore alfa al 2.5% e l'errore beta al 10%, sarà necessario arruolare 50 pazienti in ciascun braccio per respingere l'ipotesi che il tasso di pazienti con un $GMI > 1.33$ sia uguale o inferiore al 20% rispetto</p>

	<p>all'alternativa che il tasso di pazienti con un GMI > 1.33 sia uguale o superiore al 40%.</p> <p>Per la coorte osservazionale si stima che potranno essere inclusi da 50-100 pazienti</p>
Popolazione	<p>Pazienti con leiomiomasarcoma progressivo, avanzato (localmente avanzato o metastatico). I pazienti con una diagnosi istopatologica documentata di leiomiomasarcoma localmente avanzato o metastatico e con evidenza di progressione RECIST 1.1 nei 6 mesi precedenti, possono entrare nello studio.</p> <p><i>* La revisione centralizzata dell'ultimo campione tumorale disponibile è richiesta solo se la diagnosi non è stata effettuata dal centro partecipante</i></p>
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con diagnosi istopatologica documentata di leiomiomasarcoma . 2. Pazienti con diagnosi di leiomiomasarcoma non resecabile o metastatico. 3. Pazienti che abbiano ricevuto una prima linea di chemioterapia con antracicline. 4. Pazienti candidabili a ricevere chemioterapia con Trabectedina o Gemcitabina (solo per la coorte randomizzata) 5. Malattia misurabile e valutabile tramite I criteri RECIST, versione 1.1 6. Evidenza di progressione di malattia secondo I criteri RECIST versione 1.1, entro 6 mesi dall'ingresso nello studio. 7. Disponibilità della data completa (gg/mm/aaaa) relativa all'inizio della prima linea di trattamento, data della valutazione radiologica refertata in accordo ai criteri RECIST 1.1 che mostra PR o SD e data dell'ultima valutazione radiologica refertata in accordo ai criteri RECIST 1.1 che mostra PD 8. Età ≥ 18 anni 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2 10. Tutti I precedenti trattamenti antineoplastici ricevuti, dovranno essere stati completati ≥ 3 settimane (21 giorni) prima di ricevere la prima somministrazione del farmaco in studio. 11. Tutti gli eventi avversi legati a precedenti trattamenti antineoplastici ricevuti ad eccezione dell'alopecia, e di tutti gli effetti tossici significativi di precedenti terapie locoregionali, chirurgie, radioterapie o terapie sistemiche dovranno essere \leq Grado 1, in accordo ai National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Versione 5.0. 12. Adeguata funzionalità midollare, epatica e renale come definito dai seguenti requisiti laboratoristici verificati allo screening e ripetuti entro 7 giorni dall'inizio del trattamento: <ul style="list-style-type: none"> • Emoglobina ≥ 9 g/dl • Conta assoluta di Neutrofili $\geq 1,500/mm^3$ • Conta piastrinica $\geq 100000/mm^3$ • Bilirubina totale \leq limite superiore normale (ULN) • Aspartato aminotransferasi (AST) (Sierica Glutamico Ossalacetico Transaminasi (SGOT)) / Alanina aminotransferasi (ALT) (Sierica Glutamico Piruvato Transaminasi (SGPT)) ≤ 2.5 x limite superiore normale

	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasi alcalina $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (da considerare il dosaggio dell'isoenzima 5-nucleotidasi epatica o gamma glutamil transpeptidasi (GGT) se l'aumento della fosfatasi alcalina può essere correlata a malattia ossea). • PT-INR/PTT $< 1.5 \times \text{ULN}$ (Pazienti che sono scoagulati a finalità terapeutica con farmaci come Warfarin o Eparina potranno partecipare allo studio dimostrando l'esistenza di nessuna anomalia precedente di questi parametri laboratoristici). • Creatinina sierica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ o clearance della creatinina stimata $\geq 30 \text{ mL/min}$ usando la formula Cockcroft-Gault o tramite raccolta delle urine nelle 24 ore: Clearance della creatinina stimata = $(140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso (kg)} \times \text{F} / [\text{Creatinina sierica (mg/dL)} \times 72]$. • Albumina $\geq 25 \text{ g/l}$ • Creatinfosfochinasi (CPK) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ <p>13. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\geq 50\%$.</p> <p>14. Le pazienti di sesso femminile in età fertile dovranno sottoporsi al test di gravidanza che dovrà risultare negativo entro sette giorni dall'inizio di ciascun ciclo di chemioterapia. Le donne in postmenopausa dovranno essere amenorroiche da almeno 12 mesi per essere considerate non fertili. Pazienti maschi e femmine con potenziale riproduttivo dovranno concordare di adottare un metodo efficace di controllo delle nascite durante lo studio e al termine dello studio per le donne potenzialmente fertile fino a 3 mesi e per i maschi fino a 6 mesi dall'ultima dose di farmaco ricevuto.</p> <p>15. Anamnesi negativa per eventi tromboembolici arteriosi o venosi entro I 12 mesi precedenti.</p> <p>16. Il paziente o il rappresentante legale dovrà essere in grado di leggere e comprendere il consenso informato e deve essere disposto a dare il proprio consenso informato scritto prima di qualsiasi procedura riguardante lo studio. Il paziente dovrà, inoltre, provvedere un consenso opzionale per lo studio biologico/traslazionale associato. Il paziente può partecipare allo studio principale senza partecipare allo studio biologico/traslazionale.</p>
Criteri di Esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Precedenti trattamenti con Trabectedina o Gemcitabina (solo per la coorte randomizzata). 2. Ipersensibilità nota ad uno o entrambi I farmaci in studio, classe di farmaci eccipienti presenti nella formulazione dei farmaci in studio. 3. Anamnesi di altre neoplasie (ad eccezione del carcinoma basocellulare o del carcinoma cervicale in situ, adeguatamente trattati), tranne nei casi in cui siano trascorsi almeno 5 o più anni dalla remissione o in quelli ritenuti a basso potenziale di recidiva. 4. Tossicità persistenti ($\geq \text{CTCAE}$ grado 2) ad eccezione dell'alopecia causata da precedenti trattamenti antineoplastici. 5. Metastasi encefaliche o tumori meningei (a meno che non siano trascorsi > 6 mesi dalla terapia risolutiva o che il paziente non necessiti di terapia con corticosteroidi, abbia un imaging negativo entro 4 settimane dall'ingresso in studio) 6. Epatite virale attiva (infezione da HBV o HCV). Epatite da HBV attiva è definita dalla positività sierica per l'antigene di superficie di HBV (HbsAg). Pazienti con anamnesi di infezione da HBV passata o risolta (definita dalla presenza degli anticorpi anti-core di HBV e dall'assenza

	<p>di HbsAg), sono arruolabili. Pazienti positivi per gli anticorpi per HCV sono arruolabili solo se la PCR risulta negativa per HCV RNA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Pazienti immunocompromessi, ad esempio pazienti con positività sierologica per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). 8. Pazienti con condizioni mediche non controllare come angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, infarto miocardico da ≤ 6 mesi, aritmie cardiache non controllate, iperlipidemia non controllata, cirrosi epatica, epatite attiva cronica o persistente o funzionalità respiratoria severamente compromessa. In particolare, per I pazienti con anamnesi di malattia cardiaca: insufficienza cardiaca congestizia \geq NYHA classe 2; malattia coronarica attiva (un infarto mioardico avvenuto da più di 6 mesi non rappresenta un criterio di esclusione); aritmie cardiache richiedenti terapia antiaritmica (beta bloccanti o digossina son permessi) o ipertensione non controllata, compressione instabile del midollo spinale (non trattata ed instabile per almeno 28 giorni precedenti all'ingresso in studio), sindrome della vena cava superiore, malattia polmonare bilaterale estesa alla TC ad Alta Risoluzione. 9. Anamnesi di emorragia o sanguinamento \geq Grado 3 (NCI- CTCAE v 5.0) entro 4 settimane prima dell'inizio dei farmaci in studio. 10. Infezioni attive ($>$ grade 2 NCI-CTC version 5.0). 11. Trattamento radioterapico entro 14 giorni dalla prima somministrazione del farmaco in studio. 12. Chirurgia maggiore entro 4 settimane dall'ingresso in studio. 13. Uso concomitante di farmaci forti inibitori del CYP3A (ad esempio Ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati di CYP3A (ad esempio ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). 14. Uso concomitante di farmaci forti (ad esempio fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina ed erba di San Giuseppe) o moderati induttori di CYP3A (ad esempio bosentan, efavirenz, modafinil). 15. Pazienti in trattamento dialitico o con Clearance della creatinina <30 ml/min or Creatinina $>1,5$ mg/dL. 16. Pazienti incinta o che allattano al seno. 17. Pazienti con condizioni mediche concomitanti severe e/o non controllate che, a giudizio dello sperimentatore, possano causare rischi inaccettabili per la sicurezza o che possano compromettere l'aderenza al protocollo.
Periodo di studio	Il periodo di arruolamento dovrebbe durare 18 mesi, con un follow up di circa 30 mesi.
Schema di trattamento	<p>Coorte randomizzata</p> <p>I farmaci utilizzati nella coorte randomizzata saranno Trabectedina e Gemcitabina. I pazienti saranno randomizzati a ricevere Trabectedina versus Gemcitabina, usate secondo la pratica clinica in Italia. Ci saranno due bracci di trattamento:</p> <p>Braccio A: chemioterapia con Trabectedina</p> <p>Braccio B: chemioterapia con Gemcitabina</p>

	<p>Braccio A: la Trabectedina alla dose di 1.5 mg/m² con una dose limite di 2.6 mg totali per ciclo (secondo la pratica clinica in pazienti pretrattati ad in accordo a tutti gli studi ISG) sarà somministrata attraverso un catetere venoso centrale ed infusa in 24 ore il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni.</p> <p>Braccio B: la Gemcitabina al dosaggio di 1000 mg/m² sarà somministrata attraverso un catetere venoso centrale I giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni.</p> <p>Il farmaco in studio somministrato nella parte I del trial può essere proseguito fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile (nonostante le cure di supporto), ed il paziente potrà ricevere l'altro farmaco in studio fino a progressione o in caso di tossicità maggiori.</p> <p>Il trattamento può essere discontinuato in qualsiasi momento per volontà del paziente o per decisione medica.</p> <p>Coorte osservazionale (Braccio C)</p> <p>I pazienti della coorte osservazionale non saranno randomizzati e verranno trattati secondo la scelta dello sperimentatore e/o del paziente con i trattamenti disponibili per il leiomiomasarcoma non resecabile o metastatico che sono andati incontro a progressione dopo la prima linea di terapia per la malattia in ricaduta.</p> <p>Se per problemi istituzionali un centro non può partecipare ad entrambe le coorti (randomizzata e osservazionale prospettica) è consentita la partecipazione alla sola coorte non randomizzata (osservazionale prospettica): in questo caso il comitato etico potrà approvare solo la coorte osservazionale.</p>
Randomizzazione	<p>Dopo aver fornito il consenso informato ed aver verificato tutti I criteri di inclusione, I pazienti eleggibili che saranno inclusi nella coorte randomizzata, verranno randomizzati tramite un Sistema di Randomizzazione Interattiva Online e saranno assegnati al braccio A o B.</p> <p>I pazienti che parteciperanno alla coorte osservazionale prospettica (braccio C) riceveranno il trattamento in modo osservazionale.</p>
Metodi statistici	<p>Coorte randomizzata</p> <p>Questo studio ha lo scopo di valutare l'efficacia della Trabectedina e della Gemcitabina in pazienti affetti da leiomiomasarcoma avanzato a fallimento di dopo la linea standard di chemioterapia per la malattia avanzata.</p> <p>L'obiettivo primario sarà quello di confrontare il Growth Modulation Index (GMI) in pazienti trattati con Trabectedina o Gemcitabina per leiomiomasarcoma recidivato localmente o metastatico pretrattati con chemioterapia a base di antracicline.</p> <p>Il Growth Modulation Index (GMI) sarà calcolato come definito da Von Hoff: $GMI = TTP_n / TTP_{n-1}$ TTP_n: Tempo alla Progressione al nuovo farmaco (Trabectedina o Gemcitabina) TTP_{n-1}: Tempo alla Progressione al trattamento che il paziente ha ricevuto subito prima che il nuovo farmaco venisse iniziato. (chemioterapia di prima linea a base di antracicline)</p>

	<p>Data la storia naturale dei sarcomi dei tessuti molli, il TTP tende ad essere più breve nelle linee di chemioterapie successive. Inoltre, se il TTP con il nuovo agente (TTP_n) è maggiore rispetto al TTP con la terapia precedente (TTP_{n-1}) è verosimile che il nuovo agente stia avendo un effetto sulla storia naturale del tumore del paziente. Un GMI > 1.33 dovrebbe essere considerato come segno di attività.</p> <p>Il calcolo del campione sarà basato sull'obiettivo principale dello studio, definito dal tasso di pazienti con GMI > 1.33 in ciascuno dei due bracci di trattamento.</p> <p>I metodi formali che evidenziano le differenze tra trattamenti richiedono campioni di grandi dimensioni e per rilevare delle differenze deve essere ampio. Le dimensioni del campione verranno calcolate mediante il metodo 'One-sample Test single Arm Design-Single proportion'.</p> <p>Definendo l'errore alfa al 2,5% e l'errore beta al 10%, avremo bisogno di arruolare 50 pazienti in ciascun braccio per rifiutare l'ipotesi che il tasso di pazienti con un GMI > 1.33 sia uguale o inferiore al 20% vs l'alternativa che il tasso di pazienti con un GMI > 1.33 sia uguale o superiore al 40%. Se 16 (32%) di 50 pazienti in ciascun braccio (trabectedina/gemcitabina) otterrà un GMI>1.33 allora l'ipotesi nulla sarà rifiutata. $\alpha = 0.025$ e $\beta = 10\%$.</p> <p>Le tabelle di frequenza verranno utilizzate per le variabili categoriche, mentre le variabili continue saranno descritte mediante tabelle di riepilogo che includeranno la mediana, la media, la deviazione standard, minimo e massimo. Per gli endpoint binari (GMI, GM2 e ORR) verrà utilizzato un modello binomiale ed il suo intervallo di confidenza al 95%. Le variabili 'tempo all'evento' (DOR, PFS e OS) e le loro stime in un tempo definito (ad esempio PFS6 e OS12) saranno analizzate secondo il metodo di Kaplan-Meier.</p> <p>Per l'analisi sulla sicurezza, gli AE ed i SAE e la loro correlazione con il farmaco in studio, così come i decessi e la ragione per cui i farmaci verranno discontinuati, sospesi e/o ridotti di dose, verranno presentati.</p> <p>Coorte osservazionale</p> <p>Considerato che nel gruppo osservazionale non viene saggiata alcuna ipotesi formale che la coorte randomizzata prevede 50 pazienti per braccio, è ragionevole registrare 50 pazienti nella coorte osservazionale in modo da avere gruppi bilanciati per effettuare una comparazione esplorativa (ci si attende quindi che un range da 50 a 100 pazienti saranno inclusi nella coorte osservazionale)</p>
<p>Studio traslazionale</p>	<p>Uno studio traslazionale opzionale verrà condotto per identificare possibili profili molecolari che possano essere predittivi di risposta ai singoli agenti o alla sequenza di trattamenti. In particolare, verrà analizzata l'espressione di potenziali biomarcatori di sensibilità alla Trabectedina ed alla Gemcitabina, implicati nella riparazione del DNA (XPG, XPA, ERCC1, BRCA1, BRCA2, ATM, DNA-PK, CHK 1, CHK2 and RAD51) o nel ciclo cellulare (P21, P16, RCC1, P53, MDM2, DNA-PRIM, DNA-polA e CDK7, utilizzando l'immunoistochimica su tessuto. La correlazione con variabili cliniche (PFS e OS) sarà eseguita utilizzando strumenti biostatistici convenzionali.</p> <p>Analisi esplorative addizionali in fattori che possano influenzare la progressione tumorale e/o la risposta al trattamento studiato (dove la risposta includa l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza) verranno eseguite sui campioni di tessuto raccolti e conservati ed un consenso informato specifico verrà richiesto per permettere tali analisi che non sono comprese nell'attuale</p>

	<p>versione del protocollo e del Modulo del Consenso Informato e approvate dal Comitato Etico Indipendente.</p> <p>La ricerca esplorativa è opzionale e se il paziente rifiuta di partecipare, questo non comporterà alcuna penalizzazione o perdita di benefici.</p> <p>In particolare, l'analisi di sequenziamento dell'RNA verrà eseguita [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] al fine di identificare profili predittivi di risposta/resistenza.</p> <p>Laddove sia possibile, pannelli specifici di Next Generation Sequencing verranno utilizzati per identificare mutazioni in geni implicati nella risposta/resistenza. Analisi traslazionali aggiuntive potrebbero coinvolgere [REDACTED].</p> <p>Il tessuto tumorale verrà inviato e conservato [REDACTED] [REDACTED] per almeno 15 anni dalla chiusura del database. Il tessuto tumorale d'archivio è preferibile, ma in caso di indisponibilità, una nuova biopsia potrebbe essere eseguita per ottenere un campione tumorale. Una dozzina di sezioni FFPE contenenti aree tumorali rappresentative (cellularità tumorale > 70%) saranno inviate [REDACTED] [REDACTED] per analisi traslazionali.</p> <p>. Qualora disponibile, anche il materiale congelato verrà analizzato. Centri selezionati riceveranno anche campioni di sangue per studi aggiuntivi su biopsie liquide. Le istruzioni per la raccolta dei campioni di sangue e la loro conservazione verranno illustrati nel 'Study Laboratory Manual' che verrà fornito come documento separato.</p> <p>La pre-approvazione dello sponsor è richiesta qualora sia necessaria una procedura bioptica con il solo scopo di procedere all'analisi traslazionale.</p> <p>I campioni di sangue verranno raccolti nei seguenti tempi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Basale (pre-trattamento)• Alla prima rivalutazione (alla ottava settimana,)• Al momento della Progressione di malattia
--	---