

Titolo:	Studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo con ivosidenib in soggetti di età ≥ 18 anni affetti da condrosarcoma convenzionale localmente avanzato o metastatico, con mutazione IDH1, non trattati o precedentemente trattati con 1 regime di trattamento sistemico (studio CHONQUER)
Patologia:	Condrosarcoma
Tipo di Studio:	Sperimentale, randomizzato e multicentrico
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	Per essere arruolati nello studio, i partecipanti devono soddisfare tutti i seguenti criteri: Caratteristiche demografiche 1. Partecipante di età ≥ 18 anni. Criteri generali 2. PS ECOG da 0 a 1. Sarà ammesso un partecipante con PS ECOG pari a 2 a causa di limitazioni funzionali dovute a pregresse resezioni chirurgiche o alla sede anatomica del tumore. 3. Disponibilità a compilare le valutazioni HRQoL (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L e PROMIS). Requisiti relativi a sesso e contraccezione/barriera 4. Le donne potenzialmente fertili devono acconsentire a sottoporsi a test di gravidanza sul sangue con supervisione medica prima di iniziare ad assumere il prodotto medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product, IMP). Il primo test di gravidanza sarà eseguito allo Screening (entro 7 giorni prima della prima somministrazione dell'IMP) e un altro il giorno della prima somministrazione dell'IMP, il cui risultato deve essere confermato negativo prima della somministrazione. Le donne potenzialmente fertili devono accettare di astenersi dai rapporti sessuali o di utilizzare 2 metodi contraccettivi efficaci (un metodo altamente efficace e un metodo di barriera) dal momento in cui forniscono il consenso informato e durante il trattamento dello studio fino ad almeno 90 giorni dopo l'ultima dose di IMP. La contraccezione ormonale da sola non è considerata un metodo contraccettivo accettabile e deve essere combinata con un metodo di barriera. Le donne potenzialmente fertili, così come gli

	uomini fertili con partner potenzialmente fertili, devono accettare di utilizzare 2 metodi contraccettivi efficaci (uno dei quali un metodo altamente efficace e l'altro un metodo di barriera) dal momento del rilascio del consenso informato per tutta la durata dello studio e per 90 giorni (sia donne che uomini) dopo l'ultima dose di IMP. La donazione di sperma/ovociti non sarà consentita durante lo studio e per 90 giorni dopo l'ultima dose di IMP. Consenso informato 5. Ottenuto prima di qualsiasi procedura specifica dello studio. I partecipanti dovranno firmare un modulo di consenso informato per il pre-screening e/o principale a seconda di quando viene eseguito il test della mutazione IDH1. Criteri medici e terapeutici. 6. Diagnosi istopatologica (campione di biopsia tumorale fresco o d'archivio) coerente con condrosarcoma convenzionale localmente avanzato o metastatico di Grado 1, 2 o 3 e non idoneo alla resezione curativa o ad altre opzioni terapeutiche locali secondo lo standard di cura come RT definitiva per lesioni della base cranica. 7. Almeno una lesione misurabile confermata dal BICR come definita in base ai criteri RECIST v1.1. I partecipanti che hanno ricevuto una precedente radioterapia sono idonei a condizione che la malattia misurabile non rientri nel campo di trattamento o rientri nel campo e abbia mostrato una crescita $\geq 20\%$ nelle dimensioni dalla valutazione post-trattamento. 8. Aver ricevuto da 0 a 1 regime di trattamento sistemico precedente nel contesto avanzato/metastatico (il trattamento adiuvante/di mantenimento/di consolidamento durante il quale si è verificata una recidiva/progressione della malattia metastatica sarà considerato come trattamento sistemico precedente) per il condrosarcoma. Solo per i partecipanti con condrosarcoma convenzionale di grado 3, sono consentiti al massimo 2 precedenti regimi di trattamento sistemico in fase avanzata/metastatica. 9. I partecipanti devono presentare progressione radiografica/recidiva della malattia secondo i criteri RECIST v1.1, definita come: • Progressione radiografica della malattia (locale e/o distante) documentata da 2 valutazioni di diagnostica per immagini eseguite a non più di 6 mesi (+3 settimane) di distanza nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. OPPURE • Qualsiasi recidiva di malattia (locale e/o distante) dopo resezione chirurgica completa e
--	---

	documentata mediante diagnostica per immagini entro 6 mesi (+3settimane) prima della randomizzazione. 10. Malattia documentata con mutazione del gene IDH1 (da una biopsia tumorale fresca o dal tessuto tumorale d'archivio disponibile che è stato ottenuto da una lesione tumorale primaria o metastatica) in base alle analisi del laboratorio centrale (varianti di mutazione R132C/L/G/H/S). 11. Funzione renale adeguata, definita come: • Clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, basata sull'uso della formula di Cockcroft & Gault 12. Funzione epatica adeguata, definita come: • Bilirubina sierica/plasmatICA totale $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal [limite superiore della norma]) (a meno che non sia considerata causata dalla malattia di Gilbert dove deve essere $\leq 3.0 \times \text{ULN}$.) • Aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e fosfatasi alcalina (Alkaline Phosphatase, ALP) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Per i partecipanti con metastasi ossee e/o coinvolgimento epatico correlato alla malattia, l'ALP deve essere $\leq 5 \times \text{ULN}$. 13. Adeguata funzionalità del midollo osseo senza trasfusioni o fattori di crescita per almeno 2 settimane prima dell'esame del sangue. • Conta assoluta dei neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$ o $1,5 \times 10^9/\text{l}$ • Emoglobina ≥ 8 g/dl • Piastrine $\geq 75.000/\text{mm}^3$ o $75 \times 10^9/\text{l}$ 14. Avvenuto recupero da eventuali sequele clinicamente rilevanti ed effetti tossici di qualsiasi precedente intervento chirurgico, radioterapia o altra terapia destinata al trattamento del tumore.
Principali criteri di esclusione:	Criteri di esclusione I partecipanti sono esclusi dallo studio se soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri: Criteri generali • Incapacità di deglutire il farmaco orale. • Donne in gravidanza o che allattano al seno. • Improbabile collaborazione allo studio. • Partecipazione contemporanea a un altro studio interventistico; è consentita la partecipazione a registri non interventistici o studi epidemiologici. • Partecipante già arruolato nello studio (consenso informato firmato) e che aveva ricevuto almeno una dose di IMP. Criteri medici e terapeutici • Precedente terapia con un inibitore di IDH1. • Trattamento con terapia antitumorale sistemica < 2 settimane prima della randomizzazione (il washout dalla precedente

	terapia antitumorale sperimentale o immunoterapia è di 4 settimane). • Aver ricevuto una radioterapia <2 settimane prima della randomizzazione. • Presentare metastasi cerebrali sintomatiche note che richiedono steroidi >10 mg al giorno di prednisone (o equivalente). I partecipanti con metastasi cerebrali precedentemente diagnosticate sono idonei se hanno completato il trattamento e si sono ripresi dagli effetti acuti della radioterapia o dell'intervento chirurgico prima della randomizzazione, hanno interrotto o ridotto il trattamento con corticosteroidi a ≤ 10 mg al giorno per queste metastasi per almeno 4 settimane e presentano una malattia radiograficamente stabile delle lesioni cerebrali per almeno 3 mesi prima della randomizzazione. • Presentare un'anamnesi di un altro tumore primario, ad eccezione di: a) carcinoma cutaneo non melanoma resecato con intento curativo; b) carcinoma in situ trattato con intento curativo; o c) carcinoma prostatico pT1-2 punteggio di Gleason <6 o d) il partecipante è privo di altro tumore solido o liquido primario da ≥ 1 anno prima dell'inizio del trattamento dello studio e, secondo il parere dello sperimentatore, la malattia non influenzerà l'esito della diagnosi di sarcoma in corso. • Intervento di chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. • Attuale assunzione di noti forti induttori del citocromo P450 (CYP) 3A4 o farmaci sensibili al substrato del CYP3A4 con una finestra terapeutica ristretta, a meno che (dopo che sono trascorse almeno 5 emivite) non possa essere effettuato il passaggio ad altri farmaci prima della randomizzazione. • Infezione attiva che richieda una terapia antinfettiva sistemica o con febbre inspiegabile $>38,5$ °C nei 7 giorni precedenti la randomizzazione (a discrezione dello sperimentatore, possono essere arruolati partecipanti con febbre tumorale). • Ipersensibilità nota a uno qualsiasi dei componenti di ivosidenib o del placebo corrispondente. • Presenza di malattia cardiaca attiva significativa nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, inclusa insufficienza cardiaca congestizia di Classe III o IV secondo
--	--

	la New York Heart Association (NYHA); infarto miocardico; angina instabile e/o ictus. • LVEF <40% in base all'ECO (o altri metodi secondo la pratica istituzionale) ottenuta nei 28 giorni precedenti la randomizzazione. • Intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (utilizzando la formula di Fridericia) (QTcF) ≥ 450 msec o altri fattori che aumentano il rischio di prolungamento del QT o di eventi aritmici (ad es., insufficienza cardiaca, ipokaliemia, anamnesi familiare di sindrome da intervallo QT lungo, storia familiare di morte improvvisa o aritmia ventricolare polimorfica). I partecipanti con un blocco di branca combinato con un intervallo QTcF prolungato possono essere ammessi in base alla valutazione cardiologica locale. • Assunzione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT a meno che (dopo almeno 5 emivite) non possa essere effettuato il passaggio ad altri farmaci prima della randomizzazione o a meno che i farmaci non possano essere adeguatamente monitorati durante lo studio. Se non è disponibile un farmaco equivalente, il QTcF deve essere attentamente monitorato. • Presentare infezioni da epatite B (HBV) o epatite C (HCV) attive note, risultati positivi noti degli anticorpi anti-HIV o malattia correlata all'AIDS. Saranno ammessi i partecipanti con risposta virale sostenuta al trattamento per l'HCV o immunità a una precedente infezione da HBV. Saranno ammessi i partecipanti con HBV o HIV cronica adeguatamente soppressi secondo la pratica istituzionale. • Presentare qualsiasi altra condizione medica o psichiatrica acuta o cronica, tra cui ideazione o comportamento suicidario recenti (negli ultimi 12 mesi) o attivi, o un'anomalia di laboratorio che potrebbe aumentare il rischio associato alla partecipazione allo studio o alla somministrazione dell'IMP o potrebbe interferire con l'interpretazione dei risultati dello studio e, a giudizio dello sperimentatore, rendere il partecipante non idoneo ad accadere a questo studio. • Presentare una nota malattia infiammatoria gastrointestinale attiva, diarrea cronica, precedente resezione o bendaggio gastrico, disfagia, sindrome dell'intestino corto, gastroparesi o altre condizioni che limitano l'ingestione o l'assorbimento gastrointestinale.
--	---

	di farmaci somministrati per via orale. La malattia da reflusso gastroesofageo in trattamento medico è consentita (presupponendo che non vi sia alcun potenziale di interazione farmacologica). Anamnesi nota di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP).
Sede e contatti	A.O.U. San Luigi Gonzaga – Orbassano (TO) Prof. Lorenzo D'Ambrosio lorenzo.dambrosio@unito.it 0119026978