

IVY P3-24-021. *Studio randomizzato open-label di fase 3 sull'efficacia e la tollerabilità di niraparib e temozolomide in pazienti con glioblastoma pMGMT non metilato di nuova diagnosi (NCT06388733)*

Bracci di trattamento

Randomizzazione 1:1

- Radioterapia (60Gy/30fr in 6-7 settimane) + Niraparib 200 mg/die concomitante e adiuvante con Niraparib 200 mg/die giorno 1-28/ogni 28 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile
- Radioterapia (60Gy/30fr in 6-7 settimane) + temozolomide 75 mg/mq concomitante + temozolomide 150-200 mg/mq giorno 1-5/28 giorni per 6 cicli

Endpoints primari

- PFS
- OS

Endpoints secondari

- Objective response rate (CR + PR)
- Beneficio neurologico e qualità della vita
- Valutazione neurocognitiva a determinati timepoints (Hopkins Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association, and Trail Making Test Parts A and B)
- Tollerabilità

Criteri di inclusione

- Diagnosi istologica di GBM di nuova diagnosi (WHO 2021)
- Età ≥ 18 anni
- Tessuto neuropatologica disponibile per la revisione centralizzata retrospettiva dell'istologia e per l'analisi genomica
- Evidenza di pMGMT non metilato valutato localmente tramite PSQ o qMS-PCR convalidato conforme alle normative locali. Il cut-off numerico per un tumore MGMT non metilato sarà definito nel manuale di laboratorio
- Paziente candidato a RT 60 Gy/30 frazioni
- Nessun altro trattamento precedente per GBM (compreso brachiterapia o wafers di BCNU), diverso dalla resezione chirurgica o dalla biopsia
- Partecipanti di sesso femminile non incinta (applicazione delle solite norme anti contraccettive)
- Il partecipante deve essere in grado di fornire un consenso informato firmato
- KPS ≥ 70
- Adeguata funzionalità midollare
- Pressione sanguigna normale o ipertensione adeguatamente trattata e controllata (definita come PA sistolica 140 mmHg e PA diastolica 90 mmHg)
- Dose stabile o ridotta di desametasone, che non richiede più di 5 mg giornaliero equivalente, entro 7 giorni prima della randomizzazione. I partecipanti che assumono altri corticosteroidi non devono superare una dose equivalente
- Capacità di deglutire farmaci per via orale

Criteri di esclusione

- Malattia metastatica o leptomeningea
- Polmonite attiva o qualsiasi storia di polmonite che richiede steroidi (qualsiasi dose) o trattamento immunomodulatore entro 90 giorni dall'avvio del trattamento
- Rischio maggiore di sanguinamento a causa di condizioni concomitanti (ad esempio, lesioni gravi o interventi chirurgici importanti negli ultimi 28 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio)

- Qualsiasi patologia gastrointestinale clinicamente significativa che può alterare l'assorbimento come la sindrome di malassorbimento o la resezione maggiore dello stomaco e/ o dei visceri
- Cirrosi o patologie non controllate del fegato o delle vie biliari secondo giudizio dello sperimentatore, definite dalla presenza di ascite, encefalopatia, coagulopatia, ipoalbuminemia, varici esofagee/gastriche o ittero persistente. NOTA: Malattia epatica cronica non cirrotica stabile (compresa la sindrome di Gilbert o i calcoli biliari asintomatici), coinvolgimento epatobiliare di malignità, o infezione cronica stabile da virus dell'epatite B (HBV) (in un partecipante per il quale è stata esclusa l'infezione da virus dell'epatite D [HDV]) o l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è accettabile se il partecipante soddisfa i criteri di ammissione
- Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) noto a meno che i partecipanti soddisfino tutti i seguenti criteri:
 - o Cluster di differenziazione 4 350/μL e carico virale <400 copie/mL
 - o Nessuna storia di infezioni opportunistiche che definiscono la sindrome da immunodeficienza acquisita nei 12 mesi precedenti l'arruolamento
 - o Nessuna storia di tumori maligni associata all'HIV negli ultimi 5 anni
 - o Terapia antiretrovirale in corso secondo le più recenti linee guida del National Institutes of Health (NIH) per l'uso di agenti antiretrovirali in adulti e adolescenti con HIV [NIH, 2023] iniziato >4 settimane prima dell'arruolamento
- Sindrome mielodisplastica (MDS)/leucemia mieloide acuta (AML) o con caratteristiche suggestive di MDS/AML
- Storia di altro tumore sistemico entro 2 anni prima dell'arruolamento. I partecipanti con precedenti di carcinoma in situ adeguatamente trattato, carcinoma basocellulare della pelle, carcinoma a cellule squamose della pelle o carcinoma a cellule transitorie superficiali della vescica sono idonei. I partecipanti con una storia di altre neoplasie maligne sono ammissibili se sono stati trattati con intento curativo o privi di malattia per almeno 2 anni dopo il trattamento
- Storia precedente di sindrome da encefalopatia reversibile posteriore (PRES)
- Qualsiasi condizione psicologica, familiare, sociologica o geografica che possa ostacolare il rispetto dei requisiti dello studio e/o delle procedure di follow-up
- Incapacità di sottoporsi a risonanza magnetica cerebrale con contrasto
- Biopsia e/o resezione (a seconda di quale sia la successiva) che si verifica >6 settimane prima della data prevista per l'inizio del RT
- Restitutio ad integrum complicata di ferita chirurgica
- Ipersensibilità nota ai componenti di niraparib, TMZ, o loro eccipienti
- Ipersensibilità nota alla dacarbazina
- Precedente terapia con PARP inibitori
- Somministrazione di vaccino vivo entro 30 giorni prima dell'inizio del trattamento. Sono ammessi i vaccini contro il COVID-19 che non contengono virus vivi. Nota: mRNA e vaccini COVID-19 adenovirali sono considerati non vivi.
- Ha ricevuto una trasfusione (piastrine o globuli rossi) o fattori stimolanti le popolazioni miellari (es. granulociti, eritropoietina ricombinante) entro 4 settimane dall'inizio previsto dell'intervento studio
- Trattamento con un altro farmaco sperimentale o altro intervento entro 5 emivita del prodotto sperimentale
- Trattamento con TTFIELDs device
- Presenza di dell'isocitrato deidrogenasi (IDH)
- Presenza di mutazione degli istoni H3
- Precedente diagnosi di glioma grado 2 o 3 (WHO 2021)
- Il paziente ha un intervallo QT corretto con la formula di Fridericia (QTcF) > 480 msec