

Vorasidenib in combinazione con temozolomide (TMZ) nei gliomi IDH mutati (NCT06478212)

Fase 1b: valutare la sicurezza e la tollerabilità della combinazione di vorasidenib e TMZ e stabilire la dose combinata raccomandata (RCD) di vorasidenib.

- Endpoints: DLT, incidenza e gravità di AE, SEA e AESE

- Questa fase includerà i partecipanti di 12 anni di età con grado 2, 3 o 4 gliomi IDHm che sono appropriati per ricevere TMZ come terapia adiuvante post-RT o nel contesto della prima recidiva della malattia.

- La fase 1b prevede circa 6-12 partecipanti.

Fase 2: valutare l'efficacia clinica preliminare di vorasidenib in combinazione con TMZ sulla base del tasso PFS a 12 mesi (per valutazione della risposta in neuro-oncologia [RANO] 2.0) per i partecipanti con astrocitoma IDH mutato di grado 4.

- Endpoints: PFS, OS, OR e beneficio clinico (CR+ PR+SD)

Concentrazioni plasmatiche e parametri PK di vorasidenib e del suo metabolita AGI-69460 e TMZ

- Questa fase includerà i partecipanti di 12 anni di età con IDH1- o IDH2-mutante grado 4 astrocitoma (secondo l'organizzazione mondiale della sanità [OMS] 2021 classificazione) che hanno completato standard iniziale di cura (SOC; RT con TMZ concorrente) non più di 6 settimane prima della prima dose del trattamento in studio.

- La fase 2 richiederà circa 35 partecipanti, supponendo che due di questi possano provenire dalla fase 1b. Pertanto, un totale di circa 39-45 partecipanti saranno iscritti a questo studio.

Criteri di inclusione

1. ≥ 12 anni di età con un peso di almeno 40 kg

2. mutazione IDH1 o IDH2 in base a test locali del tessuto tumorale effettuati da un laboratorio accreditato.

2.1 Avere assenza di 1p19q co-delezione e/o documentata perdita di espressione nucleare di ATRX o mutazione di ATRX mediante prove locali

3. adeguata funzione renale, definita come una clearance della creatinina di 40 ml/min in base alla stima del tasso di filtrazione glomerulare di Cockcroft-Gault: $(140 - \text{età}) \times (\text{peso in kg}) \times (0,85 \text{ se femmina}) / 72$ creatinina sierica (mg/dL).

4. adeguata funzionalità del midollo osseo come evidenziato da:

4.1. conta dei neutrofili assoluti $1,500/\text{mm}^3$ o $1,5 \times 10^9/\text{L}$

4.2. Emoglobina 9 g/dl o 90 g/L

4.3. Piastrine $100.000/\text{mm}^3$ o $100 \times 10^9/\text{L}$

5. Have adequate hepatic function as evidenced by:

5.1. Serum total bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; if $> 1.5 \times \text{ULN}$ and due to Gilbert syndrome, total bilirubin $\leq 3 \times \text{ULN}$ with direct bilirubin $\leq \text{ULN}$,

5.2. AST and ALT at or below the upper limit of normal. An elevation $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ and considered not clinically significant by the Investigator may be allowed after Medical Monitor (Sponsor) approval, and

5.3. Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.

6. risoluzione da qualsiasi tossicità clinicamente rilevante associata a precedenti terapie antitumorali, a meno che non siano stabili e gestibili secondo il giudizio del ricercatore

7. sopravvivenza presunta > 3 mesi

8. KPS o LPPS ≥ 70

9. corticosteroidi devono essere ad una dose stabile o decrescente (4 mg/die desametasone o equivalente) nei 5 giorni antecedenti l'inizio del trattamento di studio.

10. è in grado di comprendere e di firmare un consenso informato/assenso per la sperimentazione prima di qualsiasi procedura specifica dello studio. Un rappresentante legalmente autorizzato può dare il consenso/assenso per conto di un partecipante che altrimenti non è in grado di dare il consenso informato, se accettato e approvato dal sito e/o dal Comitato di revisione istituzionale (IRB)/Comitato etico indipendente (IEC).

Requisiti di contraccezione/barriera

11. Le partecipanti di sesso femminile con potenziale riproduttivo devono avere un test di gravidanza sierico negativo prima di iniziare il trattamento di studio. Le partecipanti femminili con potenziale riproduttivo sono definite come persone che hanno avuto l'inizio del primo ciclo mestruale e non hanno subito un'isterectomia o un'ovariectomia bilaterale o non sono naturalmente in postmenopausa (vale a dire, non hanno mestruato nei 24 mesi consecutivi precedenti).

12. Le donne con potenziale riproduttivo, così come i partecipanti maschili fertili con partner femminili con potenziale riproduttivo, devono accettare di astenersi dal rapporto sessuale o di utilizzare 2 forme altamente efficaci di contraccezione dal momento del consenso informato/assenso, durante lo studio e per i seguenti periodi di tempo dopo l'ultima dose di vorasidenib o TMZ, a seconda di quale delle due è successiva:

12.1. 3 mesi dopo l'ultima dose di vorasidenib (femmine e maschi)

12.2. 6 mesi (femmine) o 3 mesi (maschi) dopo l'ultima dose di TMZ

Criteri di esclusione

1. Incapace di ingerire i farmaci per via orale

2. gravidanza o allattamento

3. è improbabile che collaborino allo studio o alle procedure di studio.

4. partecipano contemporaneamente a un altro studio interventistico; è consentita la partecipazione a studi epidemiologici o a registri non interventistici

5. malattia leptomeningea

6. coagulopatia nota

7. hanno ricevuto qualsiasi altra terapia diversa da chirurgia e SOC RT-TMZ

8. malattia in progressione durante la RT-TMZ o dopo il completamento della SOC RT-TMZ e prima dell'inizio del trattamento di studio.

9. Ha avuto tossicità epatica di grado 2 (elevazioni di AST, ALT e/o bilirubina) durante la contemporanea RT-TMZ

10. ha ricevuto una precedente terapia con un inibitore IDH, vaccino diretto IDH o bevacizumab

11. Avere una storia di un altro cancro primario concorrente, con l'eccezione di:

a. Tumore della pelle non melanoma resezionato in modo curativo, o

b. Carcinoma trattato in situ. I partecipanti con altre neoplasie precedentemente trattate sono ammissibili a condizione che siano stati indenni da 3 anni allo screening.

12. Avere una diagnosi nota di malattia da deficit del mismatch repair (es. sindrome di Lynch)

13. Avere una ipersensibilità nota a uno qualsiasi dei componenti o metaboliti di vorasidenib o TMZ.

14. Ha avuto tossicità ematologica di grado 4 (esclusa la linfopenia) che non si è ripresa entro 7 giorni durante il RT-TMZ simultaneo

15. Avere una significativa malattia cardiaca attiva entro 6 mesi prima dello screening, incluso il New York Heart Association di classe III o IV insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, angina instabile e/o stroke

16. Avere un intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (utilizzando la formula di Fridericia) (QTcF) 450 msec o avere altri fattori che aumentano il rischio di prolungamento del QT o eventi aritmici (ad esempio, insufficienza cardiaca, ipopotassiemia, storia familiare della sindrome dell'intervallo QT lungo). Il blocco di branca destro e l'intervallo QTcF prolungato possono essere consentiti in base alla valutazione cardiologica locale

17. stanno assumendo farmaci che sono substrati del citocromo P450 (CYP) 2C19 o CYP3A con un indice terapeutico stretto o assumono farmaci che sono forti inibitori di CYP1A2. I partecipanti devono shiftare ad altri farmaci prima di ricevere la prima dose del trattamento di studio.

18. nota epatite attiva B (HBV) o l'epatite C (HCV), positività ad anticorpi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)-malattia. I partecipanti con una risposta virale prolungata al trattamento del virus dell'HCV o un'immunità a precedenti infezioni da HBV saranno ammessi. Saranno ammessi i partecipanti con HBV cronico o HIV adeguatamente soppresso per pratica istituzionale.

19. nota malattia infiammatoria gastrointestinale attiva, diarrea cronica, resezione gastrica precedente o fascia, disfagia, sindrome dell'intestino corto, gastroparesi, o altre condizioni che limitano l'ingestione o assorbimento gastrointestinale di farmaci somministrati per via orale. È ammessa la malattia da reflusso gastroesofageo sotto trattamento medico (supponendo che non vi sia potenziale di interazione farmacologica).

20. Avere qualsiasi disturbo di abuso di sostanze attive, o altra condizione medica o psichiatrica acuta o cronica, compresa la recente (negli ultimi 12 mesi) o attiva ideazione o comportamento suicida, o un'anomalia di laboratorio che può aumentare il rischio associato alla partecipazione allo studio o alla somministrazione del prodotto sperimentale o può interferire con l'interpretazione dei risultati dello studio e, a giudizio dell'investigatore, renderebbe il partecipante inappropriato per l'ingresso in questo studio