

EF-41/KEYNOTE D58. Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, su TTFields 200kHz device in associazione a temozolomide adiuvante e pembrolizumab versus TTFields device e temozolomide adiuvante nel trattamento del glioblastoma di nuova diagnosi (NCT06556563)

Bracci di trattamento

Randomizzazione 2:1 (in favore a RT+ TMZ + pembrolizumab)

- TTFields device (200 kHz con massima intensità raggiungibile di 707mA, dalle 18 alle 24 ore di applicazione) in associazione a temozolomide adiuvante (1° ciclo 150 mg/mq, dal 2° ciclo 200 mg/mq; dai 6 ai 12 cicli) e pembrolizumab 200 mg ev ogni 3 settimane
- TTFields device (200 kHz con massima intensità raggiungibile di 707mA (dalle 18 alle 24 ore di applicazione) in associazione a temozolomide adiuvante (1° ciclo 150 mg/mq, dal 2° ciclo 200 mg/mq; dai 6 ai 12 cicli) e placebo ev ogni 3 settimane

Endpoint primario

- OS

Endpoints secondari

- PFS (criteri mRANO e RANO)
- PFS a 6-12-24 mesi
- OS a 12-24 mesi
- Qualità della vita (EORTC QLQ-C30 e BN20 score)
- Tollerabilità (incidenza di eventi avversi)

Endpoints esplorativi

- Revisione neuropatologica del tessuto tumorale post-immunoterapia (in caso di resezione post-trattamento)
- T cell immunophenotyping, T cell receptor (TCR) repertoire analysis
- Genomic signature correlata alla risposta al trattamento

Criteri di inclusione

- Firma del consenso informato
- Età ≥ 18 anni
- Diagnosi istologico-molecolare di GBM
- Intervento chirurgico gross-total. Parziale o biopsia sono permessi
- Posizionamento di Gliadel wafer in cavità chirurgica è permesso
- Il paziente ha completato il trattamento standard di radioterapia (56-64Gy) in associazione a chemioterapia concomitante con TMZ secondo SOC e local practice
- Inizio del trattamento adiuvante dopo almeno 4 settimane dal termine della terapia combinata RT/CT
- Disponibilità del paziente a sottoporsi al trattamento con TTFields device
- Tutti i pazienti devono avere a disposizione e sottomesso l'esito della metilazione di pMGMT prima della randomizzazione
- ECOG 0-1 valutato entro 7 giorni dalla randomizzazione
- Aspettativa di vita > 3 mesi
- Dose stabile o in decremento di steroidi (desametasone 2 mg o equivalente) nei 7 giorni antecedenti la randomizzazione
- Adeguata funzionalità agli esami ematici (emocromo, epatica, renale) secondo protocollo; esami ematici da eseguire entro 10 giorni dalla randomizzazione
- Norme contraccettive per donne in età fertile e uomini come nei protocolli sopra riportati

Criteri di esclusione

- Il paziente ha ricevuto precedenti terapie con anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti PD L2 o co-inibitori (CTLA-4, OX 40)

- Necessità di desametasone > 2 mg con intento antiedemigeno per aumentata pressione intracranica
- Altre chemioterapie, escluse quelle previste da protocollo, nelle 4 settimane antecedenti la randomizzazione
- Tutti gli eventi avversi devono essere risolti (CTCAE massimo 1) prima dell'avvio del trattamento, esistente neuropatia che può essere CTCAE ≤ 2 . Pazienti con squilibri ormonali (CTCAE ≤ 2) che necessitano di supplementazione ormonale possono essere arruolati
- Se hanno ricevuto somministrazione di vaccini vivi o vivo-attenuati negli ultimi 30 giorni (fare riferimento al protocollo per somministrazione di vaccino anti-COVID19)
- Diagnosi di immunodeficienza o sta ricevendo terapia corticosteroidica cronica (> 10 mg/die di prednisone o equivalenti) o qualsiasi altra terapia immunosoppressiva nei 7 giorni antecedenti la randomizzazione
- Noti tumori sistemici che sono in progressione o che necessitano/hanno necessitato di trattamento attivo nei 3 anni precedenti, ad eccezione di carcinoma basocellulare della cute, carcinoma in situ (es. mammella, cervice uterina) che hanno effettuato una terapia curativa.
- Ipersensibilità ad eccipienti
- Malattia autoimmune attiva che richiede una terapia sistemica negli ultimi 2 anni (uso di terapie disease-modifying, corticosteroidi o terapie immunosoppressive)
- Terapie integrative (es. tiroxina, insulina, corticosteroidi in caso di insufficienza surrenalica o ipofisaria) sono consentite
- Storia di polmonite non infettiva/interstiziale che richiede steroidi
- Infezione sistemica attiva che richiede terapia specifica
- Storia HIV, epatite B o C attiva
- Disturbi psichiatrici che possono interferire con la compliance al protocollo e al trattamento
- Precedente trapianto allogenico/organi solidi
- Precoce progressione di malattia dopo completamento di RT/TMZ. Se sospetto di pseudoprogressione, ulteriore MRI di controllo dovrebbe essere eseguita per validare la reale progressione
- Malattia infratentoriale o disseminazione leptomeningea
- Impianto di PM, defibrillatori, DBS, altri device elettronici impiantabili cerebrali, o aritmia cardiaca significativa documentata
- Difetti della teca cranica
- Aumento della pressione intracranica (shift della linea mediana > 5 mm, papilledema, nausea e vomito non controllato, alterazione di stato di coscienza)
- Note allergie ai cerotti o idrogel o composti similari alla TMZ