

SONOBIRD. Studio di fase 3, randomizzato, open-label, multicentrico, pivotal a due bracci con SonoCloud-9 combinato con carboplatino vs SOC lomustina (CCNU) o temozolomide (TMZ) in pazienti sottoposti a resezione pianificata per glioblastoma alla prima recidiva (NCT05902169)

Bracci di trattamento

Randomizzazione 1:1

- SonoCloud-9 in combinazione con carboplatino (ogni 3 settimane) per un massimo di 7 cicli
- CCNU ogni 6 settimane o TMZ ogni 4 settimane (dosaggio definito per SOC) per un massimo di 4 o 6 cicli, rispettivamente

Endpoint primario

- OS

Endpoints secondari

- PFS
- Frequenza e gravità degli eventi avversi
- Velocità di crescita tumorale
- OS a 9-12-18-24 mesi
- Risposta radiologica (sec criteri RANO)
- PFS a 3-6-9 mesi

Endpoints esplorativi

- apertura della BBB valutata misurando l'arricchimento contrastografico ultrasuoni-indotto rilevabile in MRI encefalo con Gad post-sonificazione al ciclo 1
- Livelli ematici di esosomi circolanti, S100B circolante, proteine derivate dal parenchima del cervello e acidi nucleici liberi da cellule
- Valutazione del tessuto tumorale mediante metilazione del DNA, sequenziamento del DNA, sequenziamento del RNA) e proteine/epitopi correlati
- Associazione del livello di proteine/epitopi correlati a GBM con il controllo della malattia e PFS
- Tasso di crescita del tumore all'interno e all'esterno del campo di sonicazione

Criteri di inclusione

- diagnosi istologica di glioblastoma (WHO 2021)
- assenza di mutazione IDH dimostrata dalla colorazione negativa di IDH1 R132H su IHC
- Il paziente deve aver ricevuto una terapia di prima linea che deve avere contenuto sia
 - a) chirurgia precedente o biopsia e radioterapia standard frazionata (1,8-2 Gy/frazione, > 56 Gy<66 Gy) o radioterapia ipofrazionata (15 x 2,66 Gy o regime simile)
 - b) Una linea di chemioterapia di mantenimento e/o terapia immunologica o biologica (con o senza TTFIELDS)
- inequivocabile progressione della malattia con a) tumore misurabile (>100 mm² o 1 cm³, sulla base dei criteri RANO con aumento del 25% nel diametro del tumore) sulla risonanza magnetica effettuata entro 14 giorni dall'inclusione e a distanza di almeno 12 settimane dal completamento della radioterapia precedente (a meno che non vi sia una nuova lesione al di fuori del campo di RT o evidenza inequivocabile di un tumore sul campionamento istopatologico)
- il paziente è candidato ad intervento di exeresi con escissione di almeno il 50% della lesione
- massimo diametro del tumore prima dell'inclusione 5 cm su T1w
- ECOG status di almeno 2 (equivalente a KPS 70)
- Età 18 anni
- Il candidato deve aver recuperato eventuali effetti tossici acuti (< grado 2) da tutte le terapie antitumorali precedenti
- Intervallo tra l'ultima terapia e la data presunta dell'intervento di almeno:

- a) 4 settimane o 5 emivita (a seconda di quale sia più breve) dall'ultima somministrazione di terapia (intesa chemioterapia, targeted therapies, anticorpi monoclonali, con l'eccezione del bevacizumab)
- b) 6 settimane dall'ultima infusione di bevacizumab
- adeguati valori ematologici, epatici e renali entro 14 giorni dall'inclusione:
 - a) Emoglobina 10 g/dL, piastrine 100.000/mm³, neutrofili 1500/mm³
 - b) Test di funzionalità epatica con alterazioni di grado 1, tranne se correlati a terapia antiepilettica o ad un aumento isolato della bilirubina dovuto alla sindrome di Gilbert
 - c) valore stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) di almeno 60 ml/min/1,73 m² utilizzando la formula di Cockcroft Gault
- Il paziente è in grado di comprendere le informazioni relative allo studio clinico e di fornire un consenso informato e firmato
- La paziente deve avere un test di gravidanza negativo entro 14 giorni dall'inclusione e deve accettare di utilizzare un metodo clinicamente accettabile di controllo delle nascite durante il periodo di trattamento e, se randomizzato nel braccio sperimentale, per almeno 1 mese dopo l'ultimo ciclo di carboplatino
- Un paziente maschio deve accettare di usare il preservativo durante il periodo di trattamento e, se randomizzato nel braccio sperimentale, per almeno 3 mesi dopo l'ultimo ciclo di carboplatino; - Il paziente deve anche astenersi dal donare sperma durante questo periodo

Criteri di esclusione

- Tumore multifocale (a meno che tutte le localizzazioni siano concentrate in un'area di 5 cm di diametro)
- Tumore della fossa posteriore
- Pazienti con mutazione BRAF/NTKR nota
- Paziente a rischio di infezione del sito chirurgico (ad esempio, 2 o più craniotomie/ neurochirurgia precedenti negli ultimi 3 mesi, condizioni della pelle scadente e/o campo chirurgico precedentemente infetto, o qualsiasi altra condizione che è di rischio infettivo aumentato a parere del neurochirurgo)
- Paziente trattato con alte dosi di corticosteroidi (6 mg/giorno o equivalente) nei 7 giorni precedenti l'inclusione I pazienti che assumono il desametasone per ragioni diverse dall'effetto antiedemigeno possono essere arruolati
- Controindicazione a carboplatino, CCNU o TMZ
- Storia nota di reazioni di ipersensibilità ai componenti della microsfera lipidica del perflutren o ad uno qualsiasi degli ingredienti inattivi nel risonatore ultrasuoni
- Il paziente ha ricevuto bevacizumab per altri motivi (come la progressione del tumore) rispetto al trattamento dell'edema
- Neuropatia periferica o neuropatia grado 2
- Epilessia non controllata o evidenza di incrementata pressione intracranica
- Paziente con aneurisma intracranico noto o che ha presentato emorragia spontanea significativa intra-tumorale
- Paziente con bobine inamovibili, clip, shunts, stent intravascolari e/o reservoir
- necessità medica di terapia di aggregante antiplastrinica e/o anticoagulante. I pazienti per i quali l'anticoagulazione/agggregazione piastrinica può essere temporaneamente interrotta possono essere ammessi dopo discussione e previa autorizzazione dello sponsor
- Paziente che riceve farmaci antiepilettici induttori di enzimi (vale a dire fenitoina, carbamazepina e derivati, fenobarbital), a meno che non sia stato attivato un altro regime antiepilettico
- Storia di altre neoplasie nei 3 anni precedenti l'inizio dello studio, ad eccezione del carcinoma a cellule basali adeguatamente trattato, del carcinoma a cellule squamose, del cancro della pelle non melanomatoso o del carcinoma in situ della cervice uterina

- infezioni attive o croniche note o sospette
- Paziente con malattia cardiaca significativa nota, ipertensione polmonare grave (pressione arteriosa polmonare > 90 mm Hg), ipertensione sistemica incontrollata o sindrome di distress respiratorio acuto
- Sensibilità/allergia note al gadolinio o ad altri mezzi di contrasto intravascolari
- Paziente con disturbi della regolazione termica o sensazione di temperatura
- Paziente incinta o in allattamento
- Qualsiasi altra grave condizione medica o psicologica del paziente che possa interferire con la fornitura adeguata e sicura di trattamento e cure (ad esempio, stato positivo del virus dell'immunodeficienza umana [HIV], potenziali infezioni trasmissibili dal sangue,...), circostanza (ad esempio, apertura dei seni paranasali durante l'intervento chirurgico), caratteristiche psicologiche, morfologiche (ad esempio, caratteristiche della pelle, spessore osseo), o eventuali comorbidità preesistenti che a parere del ricercatore possono impedire l'impianto del dispositivo, può compromettere la capacità del paziente di ricevere il trattamento con SonoCloud-9 o può confondere la valutazione degli endpoint della sperimentazione clinica
- Pazienti tutelati, curati, protetti dalla legge o privati della libertà per decisione amministrativa o giudiziaria