

Een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch hoofdonderzoek met twee groepen naar SonoCloud-9 in combinatie met carboplatine (CBDCA) versus standaardzorg met lomustine (CCNU) of temozolomide (TMZ) bij patiënten die een geplande resectie ondergaan voor een eerste glioblastoomrecidief

Gepubliceerd: 08-02-2024 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Evaluatie en vergelijking van de overleving van patiënten met een eerste glioblastoomrecidief die een chirurgische debulking/resectie ondergaan gevolgd door implantatie van het SC9-hulpmiddel en herhaalde BBB-opening in combinatie met chemotherapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56543

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SONOBIRD

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Carthera

Overige ondersteuning: Sponsor Carthera

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedhersenbarrière, Carboplatine, Glioblastoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De totale overleving (Overall Survival / OS), gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot aan de overlijdensdatum door elke oorzaak of gecensureerd tijdens de laatste follow-up, berekend volgens de Kaplan-Meier-methode.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (Progression Free Survival / PFS)

Progressievrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot aan de eerste van de volgende gebeurtenissen: onmiskenbare tumorprogressie zoals bepaald volgens de RANO-criteria of overlijden door elke oorzaak

- Frequentie en ernst van bijwerkingen gescoord volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 5.0, vanaf de operatie tot aan het interventiebezoek aan het eind van het onderzoek

- Tumorgroeisnelheid

De tumorgroeisnelheid wordt bepaald door meting van het hyperintense tumorvolume van de T1w-contrastverbeterende, tumorgerelateerde regio op de baseline MRI na de operatie tot aan de MRI met onmiskenbare progressie (d.w.z. vermoede radiologische progressie bevestigd door herhaalde scan) of week 20-22 MRI afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

- Totale overleving na 9, 12, 18 en na 24 maanden gedefinieerd als het percentage patiënten dat na 9 en na 24 maanden nog in leven is (OS9, OS12, OS18, OS24)
- Responspercentage (bij patiënten met evalueerbare ziekte, volgens de RANO-criteria)
- Percentage progressievrije patiënten na 3, 6 en na 9 maanden (PFS3, PFS6, PFS9)
- Door patiënten gemelde resultaten worden beoordeeld met behulp van de EQ-5D-5L , de EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-BN20 vragenlijsten over de kwaliteit van leven bij inschrijving (baseline), 6 en 12 weken na het begin van de behandeling en tijdens het interventiebezoek aan het eind van het onderzoek. Door patiënten gemelde resultaten worden verzameld bij alle patiënten, ongeacht de behandelingsgroep en ongeacht de ondertussen gestarte volgendelijns therapie.

De BBB-opening wordt geëvalueerd door meting van de detecteerbare, door ultrageluid geïnduceerde gadoliniumversterking na sonicatie op de T1w-MRI in

cyclus 1.

- Bloedspiegels van circulerende exosomen, circulerende S100B- en andere, eiwitten afkomstig van het hersenparenchym en celvrije nucleïnezuren.
- Beoordeling van tumorweefsel van nucleïnezuur afkomstig (DNA-methylering, op DNA-sequencing gebaseerd, RNA-sequencing) en eiwitgerelateerd
- Correlatie van het niveau van eiwitafkomstig met ziektecontrole en PFS
- Tumorgroeisnelheid in en buiten het sonicatieveld

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hersenen worden beschermd tegen toxische of ontstekingsmoleculen door de bloedhersenbarrière (BBB). Deze fysieke barrière bevindt zich ter hoogte van de bloedvatwanden. Door deze barrière-eigenschappen zijn de bloedvaten ook ondoordringbaar voor de therapeutische moleculen van het bloed naar de hersenen. De ontwikkeling van effectieve behandelingen tegen glioblastoom is dus beperkt vanwege de BBB die voorkomt dat de meeste geneesmiddelen die in de bloedbaan worden geïnjecteerd terechtkomen in het hersenweefsel waar de tumor zich bevindt. De SonoCloud-9 (SC9) is een onderzoekshulpmiddel dat gebruikmaakt van ultrasone technologie en speciaal is ontwikkeld om de BBB in het gebied van en rondom de tumor te openen. Door de tijdelijke opening van de BBB kunnen meer geneesmiddelen het hersentumorweefsel bereiken. Carboplatine is een chemotherapie die is goedgekeurd om verschillende soorten kanker, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, te behandelen en wordt gebruikt bij de behandeling van glioblastoom. Ondanks de bewezen werkzaamheid op glioblastoomcellen in het laboratorium, passeert carboplatine de BBB niet gemakkelijk bij mensen. Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat in combinatie met de SonoCloud-9 meer carboplatine het hersentumorweefsel kan bereiken. De doelstelling van het voorgestelde onderzoek is aan te tonen dat de combinatie van carboplatine en de SonoCloud-9 de werkzaamheid van het

geneesmiddel bij patiënten met glioblastoom recidief verhoogt.

Doel van het onderzoek

Evaluatie en vergelijking van de overleving van patiënten met een eerste glioblastoomrecidief die een chirurgische debulking/resectie ondergaan gevolgd door implantatie van het SC9-hulpmiddel en herhaalde BBB-opening in combinatie met chemotherapie met carboplatine, of standaardzorg 2e-lijnschemotherapie met lomustine of temozolomide (overeenkomstig de beste keuze van de arts en beste praktijk)

Onderzoeksopzet

Vergelijkend hoofdonderzoek met twee groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers in de ene groep krijgen de SonoCloud-9 samen met carboplatine (experimentele groep), terwijl deelnemers in de andere groep lomustine of temozolomide krijgen (controlegroep). Deze geneesmiddelen passeren de BBB vrij goed en zijn al tientallen jaren in de handel verkrijgbaar voor de behandeling van glioblastoom. Het is aan de arts om te kiezen tussen lomustine of temozolomide, afhankelijk van wat hij/zij het meest geschikt acht voor de patiënt gezien zijn/haar ziektegeschiedenis.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers kunnen bijwerkingen ervaren als gevolg van de interventie in de Experimentele groep of de Controlegroep.

Er zijn bijwerkingen bekend van de chemotherapiemedicatie (carboplatine, lomustine en temozolomide), zoals vermindering van het aantal bloedcellen, bloedingen, misselijkheid of braken, mondzweren, haaruitval of perifere neuropathie (gevoel van pinnen en naalden) in de handen of voeten. In beide groepen worden de deelnemers gevolgd door oncologen die ervaring hebben met deze chemotherapiemedicatie. Verder kunnen deelnemers in de experimentele groep de volgende bijwerkingen van de SonoCloud-9 ervaren, die zijn gemeld tijdens eerdere onderzoeken: wondinfecties, tijdelijke hersenzwelling (omkeerbare ophoping van vocht in de hersenen), veranderde mentale toestand, pijn, ongemak of flauwvallen tijdens de transdermale naaldverbinding, tijdelijke gezichtszwakte (kort verlies van het vermogen om één kant van het gezicht te bewegen), voorbijgaande duizeligheid, hoofdpijn, voorbijgaande taalstoornis of wazig zien tijdens de activering van de SonoCloud-9. De meeste gemelde bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard en beheersbaar. Er kunnen ook onbekende bijwerkingen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Carthera

place Vaclav Havel 1
Lyon 69007
FR

Wetenschappelijk

Carthera

place Vaclav Havel 1
Lyon 69007
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bewezen glioblastoom (WHO-criteria 2021), afwezigheid van IDH-mutatie aangetoond door negatieve IDH1 R132H-kleuring op IHC. 2. De patiënt moet eerdere eerstelijns therapie hebben ontvangen die het volgende moet omvatten: a) Eerdere operatie of biopsie en standaard gefractioneerde radiotherapie (1,8-2 Gy/fractie, >56 Gy<66 Gy) of gehypofractioneerde radiotherapie (15 x 2,66 Gy of vergelijkbaar regime) b) Een lijn onderhoudschemotherapie en/of immuno- of biologische therapie (met of zonder

TTFields) 3. Ten eerste, ondubbelzinnige ziekteprogressie met a) meetbare tumor (>100 mm² of 1 cm³, gebaseerd op RANO-criteria) gedocumenteerd (bijv. toename van 25% in tumordiameter) op MRI uitgevoerd binnen 14 dagen vo*o*r inclusie en, b) met een interval van minimaal 12 weken sinds de voltooiing van eerdere radiotherapie, tenzij er een nieuwe laesie is buiten het bestralingsveld, of ondubbelzinnig bewijs van levensvatbare tumor op histopathologische bemonstering 4. Pati*nt komt in aanmerking voor craniotomie en ten minste 50% resectie van aangroeiend gebied 5. Maximale versterkende tumordiameter vo*o*r opname ≤ 5 cm op T1w. (In geval van geplande lobectomie, postoperatieve peritumorale hersen- of restgrootte ≤ 5 cm) 6. WHO-prestatiestatus ≤ 2 (equivalent aan Karnofsky-prestatiestatus, KPS ≥ 70) 7. Leeftijd ≥ 18 jaar 8. De deelnemer moet hersteld zijn van acute toxische effecten (

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Multifocale uitbreidende tumor op T1w (tenzij alle gelokaliseerd in een gebied met een diameter van 5 cm)
2. Posterieure fossa-tumor
3. Bekende BRAF/NTKR-gemuteerde patiënten
4. Patiënten met risico op infectie op de operatieplaats (bijv. 2 of meer eerdere craniotomieën/neurochirurgie in de afgelopen 3 maanden, slechte huidconditie en/of eerder geïnfecteerd operatiegebied, of enige andere aandoening met een verhoogd infectierisico, naar oordeel van de neurochirurg)
5. Patiënten behandeld met een hoge, stabiele of gemiddelde dosis corticosteroïden (≥ 6 mg/dag dexamethason of equivalent) in de 7 dagen voorafgaand aan inclusie. Patiënten die dexamethason gebruiken om andere redenen dan massa-effect kunnen nog steeds worden ingeschreven.
6. Contra-indicatie voor carboplatine, CCNU of TMZ
7. Bekende voorgeschiedenis van overgevoelighedsreacties op perflutren-lipidemicrosfeercomponenten of op een van de inactieve ingrediënten in ultrasonie resonator
8. Patiënten die bevacizumab gekregen hebben om andere redenen (zoals tumorprogressie) dan de behandeling van oedeem
9. Perifere neuropathie of neuropathie ≥ graad 2
10. Ongecontroleerde epilepsie of tekenen van intracraniale druk
11. Patiënten met bekend intracraniaal aneurisme of met een significante spontane bloeding in de tumor
12. Patiënten met niet-verwijderbare spoelen, clips, shunts, intravasculaire stents en/of implantaten of reservoirs
13. Patiënten met een medische noodzaak om anti-bloedplaatjesaggregatietherapie en/of antistolling voort te zetten. Patiënten bij wie de antistolling/bloedplaatjesaggregatie tijdelijk onderbroken kan worden, kunnen in aanmerking komen na overleg en voorafgaande toestemming van de opdrachtgever.
14. Patiënten die enzyminducerende anti-epileptica krijgen (namelijk fenytoïne,

carbamazepine en derivaten, fenobarbital), tenzij overgeschakeld op een ander anti-epileptisch regime

15. Geschiedenis van andere maligniteiten binnen 3 jaar voorafgaand aan de start van het onderzoek, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, niet-melanomateuze huidkanker of carcinoma in situ van de baarmoederhals

16. Patiënten met bekende of vermoede actieve of chronische infecties

17. Patiënten met een bekende significante hartaandoening, wanneer bekend is dat ze rechts-naar-links shunts, ernstige pulmonale hypertensie (pulmonale arteriële druk > 90 mm Hg), ongecontroleerde systemische hypertensie of acuut respiratory distress syndrome hebben

18. Bekende overgevoeligheid/allergie voor gadolinium of andere intravasculaire contrastmiddelen

19. Patiënten met verminderde thermoregulatie en temperatuursensatie

20. Zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven

21. Andere ernstige medische of psychologische aandoeningen van de patiënt die een adequate en veilige behandeling en verzorging kunnen belemmeren (bijv. positieve status van het humaan immunodeficiëntievirus [HIV], mogelijke door bloed overdraagbare infecties, ...), omstandigheden (bijv. sinusopening tijdens chirurgie), psychologische, morfologische kenmerken (bijv. huidkenmerken, botdikte), of andere reeds bestaande comorbiditeiten die naar de mening van de onderzoeker de implantatie van het apparaat kunnen verhinderen, het vermogen van de patiënt om een behandeling met SonoCloud-9 te ondergaan kunnen aantasten, of de evaluatie van de eindpunten van het klinische onderzoek kunnen verstoren.

22. Patiënten onder voogdij, curatele, onder wettelijke bescherming of van wie de vrijheid is ontnomen door een administratieve of gerechtelijke beslissing

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 24-09-2024
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: SC9 implantation kit with SC9 transdermal needle and SC9 generator
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT05902169
CCMO	NL85005.000.23