

SONOFIRST

Essai clinique de phase II randomisé, ouvert et multi-site dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et traité par chirurgie, Témoradiation concomitante et témozolomide adjuvant +/- ouverture de la barrière hémato-encéphalique induite par ultrasons

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité clinique du dispositif et comparer la survie sans progression (SSP) entre le traitement standard et le traitement concomitant ouverture de la BHE par ultrasons par rapport à la norme de soins seule.

Résumé / Schéma de l'étude

Daily temozolomide (TMZ) during Radiation, followed by 6 months of adjuvant TMZ (5 days/months) with 6 concomitant Blood Brain Barrier opening sessions by ultrasound + 9 Blood Brain Barrier opening sessions by ultrasound without any associated drug.

Critères d'inclusion

- 1 Âge ≥ 18 ans et ≤ 70 ans, capable et disposé à donner un consentement signé et éclairé.
- 2 IRM avec suspicion de GBM ou Patient avec un IDHwt GBM nouvellement prouvé histologiquement par biopsie stéréotaxique précédente ou biopsie ouverte king size.
- 3 État des performances Karnofsky ≥ 70 .
- 4 Patient éligible à une résection chirurgicale totale ou sous-totale de la tumeur.
- 5 Diamètre maximal de rehaussement tumoral à l'inclusion (préopératoire) ≤ 70 mm en IRM T1W.
- 6 Patient éligible après la chirurgie pour la radiothérapie standard de première ligne et adjuvant TMZ (protocole Stupp, 54).
- 7 Patient avec une fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse dans les 14 jours avant l'enregistrement, tel que défini ci-dessous :
 1. Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dL.

2. Leucocytes $\geq 3000/L$.
3. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\,500/L$.
4. Plaquettes $\geq 100\,000/L$.
5. Bilirubine totale $< 1,5 \times \text{LSN}$.
6. AST(SGOT)/ALT(SPGT) $3 \times \text{LSN}$ institutionnel.
7. Phosphatase alcaline (ALP) $< 3 \times \text{LSN}$.
8. Clairance normale de la créatine $\geq 60 \text{ mL/minute}$.
9. Temps de Quick et temps de céphaline dans les limites institutionnelles.
- 8 Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif avant inclusion et une méthode de contraception médicalement acceptable utilisée tout au long de l'étude sont nécessaires. La patiente est éligible pour participer si elle n'est pas enceinte, n'allait pas, et au moins 1 des conditions suivantes s'applique : n'est pas une femme en âge de procréer potentiel (WOCBP) OU UN WOCBP qui accepte de suivre les conseils contraceptifs pendant la période de traitement et pendant au moins 1 mois après la fin de la visite d'étude.
- 9 Un patient de sexe masculin doit accepter d'utiliser la contraception telle que détaillée dans ce protocole pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après le dernier cycle de TMZ ; il doit s'abstenir de donner du sperme pendant cette période.
- 10 Patient capable de donner un consentement éclairé signé, qui inclut le respect des exigences et restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé (ICF) et dans ce protocole.
- 11 Le patient doit être bénéficiaire ou affilié à un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Patients atteints d'une tumeur multifocale (sauf si tous sont localisés dans une zone de 70 mm de diamètre accessible au champ échographique) ou situé dans une tumeur de la fosse postérieure.
- 2 Patient présentant des anomalies FLAIR diffuse attribuables à la gliomatose.
- 3 Patient présentant des signes de pression intracrânienne incontrôlée.
- 4 Patients atteints d'épilepsie non contrôlée.
- 5 Patients ayant un besoin médical de poursuivre un traitement antiplaquettaire ou antithrombotique.
- 6 Femmes enceintes ou allaitantes (test de grossesse sanguin).
- 7 Patient présentant des contre-indications à l'IRM ou une sensibilité/allergie connue au gadolinium, ou autres agents de contraste intravasculaires.
- 8 Antécédents connus de réactions d'hypersensibilité aux composants des microsphères lipidiques de perflutren ou à l'un des ingrédients inactifs de Luminity®/Definity®.
- 9 Patients atteints d'anévrisme intracrânien connu, avec et/ou bobines, clips non amovibles, shunts, stents intravasculaires, plaquettes, substituts de la dure-mère non résorbables ou réservoirs.
- 10 Patients atteints d'une maladie intercurrente non contrôlée ou de toute comorbidité préexistante qui, de l'avis de l'investigateur, peut empêcher l'implantation du dispositif ou peut altérer la capacité du patient à recevoir un traitement avec SonoCloud ou peut être cofondateur pour l'évaluation de l'essai clinique.
- 11 Les patients présentant les éléments suivants ne sont pas éligibles :
 1. Hypertension artérielle connue de grade 3 ou plus sans contrôle adéquat de médicaments.
 2. Infections instables actives ou chroniques connues ou suspectées nécessitant un traitement.
 3. Maladie cardiaque significative connue : shunts droite-gauche, Angor instable pectoris, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, arythmie cardiaque instable.
 4. Maladie pulmonaire significative connue : hypertension pulmonaire sévère (pression artérielle $> 90 \text{ mmHg}$), hypertension systémique non contrôlée, voies respiratoires chez l'adulte syndrome de détresse ou pneumonite.
 5. Insuffisance sévère connue.
 6. Myélosuppression grave connue.
 7. Maladie psychiatrique connue/situations sociales qui limitaient le respect des exigences d'étude.
 8. Toute autre maladie ou affection qui, selon l'enquêteur traitant, interférerait avec la conformité à l'étude ou compromettre la sécurité du patient ou l'étude points de terminaison.

- 9. Maladie ou traitements immunodéficients connus (VIH).
- 10. Maladie virale ou bactérienne chronique/aiguë connue (infections potentielles par le sang pouvant entraîner une méningite ou un abcès cérébral).
- 12 Patients sous protection judiciaire.
- 13 Patients avec les traitements interdits :
 - 1. Tout médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion et pendant l'étude.
 - 2. Antibiotiques à neurotoxicité connue (par exemple, aminosides, céphalosporine, quinolones), sauf si la substitution n'est pas possible.
 - 3. Matière non résorbable (substitut de matière dure, agent hémostatique...).
 - 4. Tout autre médicament selon l'investigateur suit une motivation cérébrale due à la BHE ouverture.
 - 5. Contre-indications au témozolomide.
 - 6. Hypersensibilité à la dacarbazine.
- 14 Implantation du SC-9 impossible selon le neurochirurgien (tout patient caractéristiques morphologiques (par exemple, épaisseur de peau mince > 9 mm), qui, à partir de l'opinion des neurochirurgiens, empêcher l'implantation du dispositif ou peuvent nuire à la capacité du patient à recevoir un traitement avec SonoCloud, serait exclu).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2021

Fin estimée des inclusions : Mars 2024

Nombre de patients à inclure : 66

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Olivier CHINOT
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Ahmed IDBAIH
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) Sorbonne

Promoteur(s)

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Dernière mise à jour le 24 février 2023