

## **VINILO - SIOPE / ITCC-022**

### **Etude de phase I-II évaluant l'association de la Vinblastine au Nilotinib chez les enfants, adolescents et jeunes adultes porteurs d'un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Interventionnel

**Thème spécifique :** Adolescents - Jeunes Adultes

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

Evaluer l'efficacité de la vinblastine en association avec le nilotinib (VINILO) administrés aux doses recommandées, par comparaison à la vinblastine seule, en termes de survie sans progression chez les enfants, adolescents et jeunes adultes porteurs d'un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire et chez patients souffrant de NF1 au diagnostic.

## **Objectifs secondaires**

---

Evaluer l'impact de la combinaison VINILO par comparaison à la vinblastine seule en termes de réponse tumorale, statut fonctionnel (acuité visuelle, ...), rapport des temps de survie sans progression (ratio PFS2/PFS1) et survie globale.

Décrire et comparer, sur toute la durée du traitement, la toxicité aiguë liée à la combinaison VINILO par rapport à celle liée à la vinblastine seule et comparer les effets à long terme des deux bras.

Décrire la faisabilité du traitement et la compliance au traitement.

Apporter des données pharmacocinétiques des deux drogues lorsqu'elles sont administrées en combinaison.

Identifier la valeur prédictive des changements observés précocement sur l'IRM fonctionnelle.

Estimer la concordance inter-observateurs de l'évaluation de la réponse radiologique.

Explorer les marqueurs biologiques prédictifs de la réponse au traitement (biomarqueurs tumoraux, sériques et pharmacogénétiques) .

## **Résumé / Schéma de l'étude**

---

**VINLO-arm** : Vinblastine et Nilotinib administrés en combinaison à la DR définie dans l'étude de phase I :

Vinblastine : 3 mg/m<sup>2</sup> administrée en infusion de 15 minutes ou en bolus, une fois par semaine aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.

Nilotinib (Tasigna®) : 230 mg/m<sup>2</sup>. Administration orale BID en continu des jours 1 à 28.

**Bras contrôle Vinblastine seule** : Vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> administrée en une infusion de 15 minutes ou en bolus, une fois par semaine aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle. Un cycle correspond à 28 jours.

## Critères d'inclusion

---

- 1 Consentement écrit signé par le patient selon l'âge, les parents/tuteurs légaux et accord de l'enfant mineur.
- 2 Age : 6 mois à < 21 ans à l'entrée dans l'étude.
- 3 Diagnostic : une des trois conditions ci-dessous :
  1. Gliome de bas grade réfractaire ou en rechute après au moins une ligne de traitement confirmé histologiquement pour les patients non NF1 (aucune biopsie supplémentaire n'a besoin d'être réalisée).
  2. Gliome de bas grade réfractaire ou en rechute après au moins une ligne de traitement chez les patients NF1 avec ou non une confirmation histologique. Pour les patients souffrant de NF1 et de gliome des voies optiques, aucune biopsie n'est demandée pour confirmer le diagnostic radiologique de gliome de bas grade.
  3. Gliome de bas grade au moment du diagnostic chez les patients NF1 lorsque l'utilisation de la chimiothérapie est envisagée en cas de menace de la vision ou en cas progression tumorale radiologique sans équivoque. Dans ce cas, une confirmation histologiquement est conseillée mais pas obligatoire.
- 4 Maladie évaluable par IRM morphologique.
- 5 Performance Status : Indice de Karnofsky  $\geq 70\%$  pour les patients >12 ans, ou score de Lansky  $\geq 70\%$  pour les patients  $\leq 12$  ans, incluant les patients présentant une parésie due à la maladie.
- 6 Espérance de vie  $\geq 3$  mois.
- 7 Administration de doses stables de stéroïdes depuis au moins une semaine.
- 8 Etat fonctionnel organique suffisant :
  1. Bilan hématologique satisfaisant : Neutrophiles  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; hémoglobine  $\geq 8$  g/dL.
  2. Fonction rénale satisfaisante : taux de créatinine < 1.5 x LSN selon l'âge de l'enfant. En cas de taux de créatinine > 1.5 LSN selon l'âge, le taux de filtration glomérulaire ou la clairance de la créatinine doit être > 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> > 70% de la valeur attendue.
  3. Taux d'électrolytes satisfaisant : potassium, magnésium, phosphate, calcium total  $\geq$  LIN.
  4. Fonction hépatique satisfaisante : bilirubine totale  $\leq 1.5 \times$  LSN; AST et ALT  $\leq 2.5 \times$  LSN.
  5. Absence de neuropathie périphérique  $\geq$  grade 2 (Common Toxicity Criteria Adverse Event, NCI CTCAE v4.0) due aux vinca-alkaloides.
  6. Fonction cardiaque satisfaisante : Fraction de raccourcissement  $\geq 28\%$  (35% pour les enfants < 3 ans) et fraction d'éjection du ventricule gauche  $\geq 50\%$ , tel que déterminé par échocardiographie. Absence d'allongement de l'intervalle QTc (QTc > 450 msec sur ECG, en utilisant la formule QTcF) ou autre arythmie ventriculaire ou auriculaire cliniquement significative.
- 9 Absence de chimiothérapie dans les 3 semaines précédentes, 6 semaines si le traitement comprend des nitrosourées 2 semaines si le traitement comprend de la vinscristine, 6 semaines en cas de radiothérapie antérieure.
- 10 Patient capable de se soumettre au suivi médical de l'étude comme décrit dans le protocole.
- 11 Les patients en âge de procréer devront utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et 90 jours après la dernière prise. Pour toutes les adolescentes en âge de procréer un test de grossesse négatif doit être obtenu avant la randomisation (datant de moins de 7 jours).
- 12 Les patients déjà traités avec l'un ou l'autre des médicaments évalués peuvent être inclus dans l'essai à condition que le fait de ré-essayer un traitement avec la même drogue soit acceptable.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Administration concomitante d'un autre traitement anticancéreux.

- 2 Ne pas avoir récupéré des effets secondaires (< Grade 2 ) des traitements antérieurs (chimiothérapie, immunothérapie ou radiothérapie).
- 3 Intolérance connue ou hypersensibilité à la vinblastine.
- 4 Existence d'une maladie systémique grave.
- 5 Infection non contrôlée par les antibiotiques, les antiviraux ou les antifongiques.
- 6 Maladie concomitante qui selon l'opinion de l'investigateur pourrait interférer avec le traitement ou l'évaluation du patient.
- 7 Troubles gastro-intestinaux (GI) ou existence d'une maladie pouvant significativement altérer l'absorption du nilotinib.
- 8 Traitement concomitant comprenant l'un des inhibiteurs du cytochrome P450 CYP3A4.
- 9 Traitement concomitant comprenant des anti-arythmiques et des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (cloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil, cisapride and pimozide).
- 10 Atteinte de la fonction cardiaque :
  1. Bradycardie significative cliniquement au repos (< 50 battements par minute).
  2. QTc > 450 msec sur l'ECG initiale. Si le QTc est > 450 msec et que le bilan électrolytique n'est pas normal, il faudra réévaluer le QTc après correction des anomalies électrolytiques.
  3. Autre maladie cardiaque non contrôlée (par ex., angor instable, insuffisance cardiaque congestive, hypertension non contrôlée).
  4. Antécédent ou présence d'une arythmie significative ventriculaire ou auriculaire (incluant le syndrome congénital de QT long ou une histoire familiale de syndrome congénital de QT long).
- 11 Test positif pour le virus de l'Hépatite B.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Juin 2016

Fin estimée des inclusions : Décembre 2020

Nombre de patients à inclure : 122

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

### > AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Nicolas ANDRE  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Jacques GRILL

Gustave Roussy - CLCC Lille

**Téléphone** : 01 42 11 62 09

**Email** : [jacques.grill@gustaveroussy.fr](mailto:jacques.grill@gustaveroussy.fr)

## **Promoteur(s)**

---

**Gustave Roussy - CLCC Lille**

*Dernière mise à jour le 04 mars 2019*

---

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >