

BIOMEDE

Thérapeutiques ciblées sur les biomarqueurs dans les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes, Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité de l'erlotinib, de l'everolimus et du dasatinib en combinaisons avec la radiothérapie sur la survie globale :

- En comparaison aux autres médicaments de l'étude en considérant les sous-groupes de patients randomisés en fonction des données biologiques de la tumeur (comparaisons internes par paires).
- En comparaison aux contrôles historiques.

Objectifs secondaires

Comparer la survie globale à deux ans (en comparaison aux deux autres médicaments et aux contrôles historiques). Evaluer la tolérance de chacun des trois médicaments administrés en combinaison avec la radiothérapie et seuls pendant toute la durée du traitement.

Evaluer l'efficacité sur la survie sans récurrence de l'erlotinib, de l'everolimus et du dasatinib (en comparaison aux deux autres médicaments et aux contrôles historiques).

Evaluer la stratégie globale en estimant la survie globale et la survie sans progression de la population entière traitée dans l'étude (sans distinction du type de drogue) et en la comparant aux contrôles historiques.

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude est multicentrique, randomisée, ouverte de phase II comparant l'efficacité de l'erlotinib, de l'everolimus et du

dasatinib.

Comme tous les patients ne sont pas éligible pour la comparaison des trois médicaments, l'étude comportera trois sous-essais :

R1 : erlotinib versus dasatinib.

R2 : everolimus versus dasatinib.

R3 : erlotinib versus everolimus versus dasatinib.

Profil Biomarqueurs	%	Sous-essai et traitement alloué
EGFR+ seul	4.25%	R1: erlotinib vs dasatinib
perte de PTEN isolée	38.25%	R2: everolimus vs dasatinib
EGFR+ /perte PTEN	38.25%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib
Aucun	4.25%	Cohorte dasatinib (non randomisé)
Non concluant	15%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib

Les critères d'éligibilité pour les différents sous-essais seront basés sur la surexpression d'EGFR et la perte d'expression de PTEN, détectés par immunohistochimie. Le design sera adaptatif car il pourra être modifié en fonction de l'addition d'un 4e bras de traitement (une nouvelle drogue associée à un nouveau biomarqueur) ou du remplacement d'un bras de traitement jugé inefficace par une analyse intermédiaire par ce nouveau bras de traitement.

Tarceva® (erlotinib) : comprimés à 25 mg et 100 mg. Dose prescrite : 125 mg/m²/jour par voie orale une fois/jour.

Votubia® (everolimus) : comprimés à 2.5 mg. Dose prescrite : 5 mg/m²/jour par voie orale une fois/jour.

Sprycel® (dasatinib) : comprimés à 20 mg et 50 mg. Dose prescrite : 85 mg/m²/ dose par voie orale deux fois/jour (i.e. 170 mg/m²/jour).

Ajustement des doses à la semaine. Durée maximale de traitement : 18 mois.

Radiothérapie 54 Gy sur 6 semaines. La Radiothérapie devra commencer dans les trois semaines suivant la biopsie. Le traitement par radiothérapie devra être programmé dès que la date de la biopsie est connue (entre 10 et 21 jours après la date programmée de la biopsie).

Le traitement par thérapie ciblée devra débuter au Jour 1 (J1) de la radiothérapie.

En cas de maladie métastatique, le traitement par thérapie ciblée ne sera pas administré en même temps que la radiothérapie. La radiothérapie devra commencer dans les 3 semaines suivant la réalisation de la biopsie. Le traitement par thérapie ciblée ne commencera qu'à la fin de l'irradiation.

En cas de maladie métastatique, le protocole prévoit une irradiation cranio-spinale à 36 Gy suivi d'une complément de 18 Gy (soit une dose totale de 54 Gy).

En cas de métastases volumineuses, un complément de 9 Gy (métastases spinales) – 18 Gy (métastases cérébrales supratentorielles) devra être considéré dans la mesure du possible.

Critères d'inclusion

Critères d'éligibilité (pre-screening pour les trois sous-essais) :

- 1 Diagnostic de gliome diffus infiltrant du tronc cérébral (selon les critères cliniques et radiologiques classiques ou histologiques si la biopsie a été réalisée avant l'entrée dans l'étude).
- 2 Pas de traitement préalable par chimiothérapie ou radiothérapie.
- 3 NB : Maladie métastatique autorisée. Les patients métastatiques sont éligibles pour l'étude (y compris pour la randomisation sous réserve que le diagnostic de DIPG soit confirmé). Dans ce cas, la radiothérapie devra débuter dans les 3 semaines suivant la biopsie et le traitement par thérapie ciblée ne pourra débuter qu'à la fin de la radiothérapie.
- 4 Age > 6 mois et < 25 ans. L'inclusion des enfants âgés de moins de 3 ans doit être discutée avec l'investigateur coordonnateur avant.
- 5 Eligible pour une biopsie, ou biopsie réalisée dans un but diagnostique avec du matériel disponible pour des analyses complémentaires.

- 6 Eligible pour une radiothérapie encéphalique.
- 7 Patient couvert par une assurance santé.
- 8 Consentement éclairé pour l'étude signé par le patient, ou ses deux parents ou son tuteur légal pour la réalisation de la biopsie.

Critères d'éligibilité communs à tous les sous-essais :

- 1 Diagnostic histologique de gliome diffus infiltrant du tronc cérébral (grade II, III, IV de l'OMS), confirmé par une revue centralisée incluant la recherche de la perte de triméthylation de la Lysine 27 des histones H3 (H3K27me3) par immunohistochimie ou la présence d'une mutation K27M dans l'un des gènes d'histone H3. Les patients sans critères de diagnostic cliniques et radiologiques classiques mais avec les critères biologiques sont éligibles.
- 2 Espérance de vie estimée supérieure à 12 semaines.
- 3 Karnofsky ou Lansky > 50%. En ne tenant pas compte du déficit neurologique.
- 4 Neutrophiles > $1.5 \times 10^9/L$, Plaquettes > $100 \times 10^9/L$.
- 5 Bilirubine totale < $1,5 \times LSN$, AST et ALT < $2,5 \times LSN$.
- 6 Créatinine sérique < $1,5 \times LSN$.
- 7 Coagulation normale.
- 8 Pas de toxicité d'organe > grade 2 selon la classification NCICTCAE version 4.0 (notamment maladies cardiovasculaires, pulmonaires ou rénales (dont syndrome congénital d'allongement du QT, syndrome néphrotique, glomérulopathie, tension élevée incontrôlée malgré un traitement adapté, maladie interstitielle pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire). En cas de maladie cardiovasculaire connue ou suspectée, l'avis d'un cardiologue sera demandé avant la randomisation du patient dans l'étude puisque qu'une cardiopathie préexistante représente une contre-indication au dasatinib.
- 9 Test de grossesse négatif pour les femmes (serum β -HCG) et contraception efficace pour les patients (hommes et femmes) en âge de procréer.
- 10 Consentement éclairé pour l'étude signé par le patient, ou ses deux parents ou son tuteur légal pour la randomisation et le traitement.

Eligibilité pour les sous-essais :

- 1 Profil biologique compatible avec le médicament de l'étude.
- 2 Absence de contre indication aux médicaments évalués.

Critères de non-inclusion

- 1 Hémorragie intratumorale massive.
- 2 Tout autre traitement anti-cancéreux concomittant.
- 3 Tout autre cancer dans les cinq dernières années.
- 4 Maladie intercurrente non contrôlée ou infection active.
- 5 Toute autre co-morbidité qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait nuire à la participation à cette étude.
- 6 Patient présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- 7 Difficulté de suivi médical quelle qu'elle soit.
- 8 Patient ne remplissant pas un des critères d'éligibilité.
- 9 Patient déjà irradié sur le cerveau.
- 10 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

N.B. : Un patient présentant une hypersensibilité connue à l'un médicament ou à ses excipients peut participer à l'étude et recevoir l'un des autre(s) médicament (s) expérimentaux.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2014

Fin estimée des inclusions : Octobre 2018 (période de recrutement prolongée)

Nombre de patients à inclure : 250

Etablissement(s) participant(s)

> **CHU de Nice**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Christine SOLER - Hôpital L'Archet II
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Jacques GRILL

Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Téléphone : 01 42 11 62 09

Email : jacques.grill@gustaveroussy.fr

Promoteur(s)

Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Dernière mise à jour le 03 avril 2020

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >