

UNICANCER



Centre
Eugène Marquis
RENNES

DIGLIO : demande de PHRC

Dr Elodie VAULEON

10 Mars 2017, SNOB

UNICANCER
Groupe des Centres de Lutte Contre le Cancer

Lettre d'intention PHRC

- **Rationnel:** expliqué par Tony AVRIL
- **Critères d'inclusion:**
 - Glioblastome **IDH1 R132H négatif, CD90 High** histologiquement prouvé par une biopsie en traitement de 1^{ère} ligne
 - **Exérèse et radiothérapie récusées** du fait du volume, du caractère multifocal
 - Age supérieur ou égal à **18 ans**
 - Lésion mesurable selon les critères **RANO**
 - Information du **patient et signature du consentement éclairé** ou de son représentant légal.

DIGLIO: Critères d'exclusion

- **Biologie** : PNN $\leq 1,5$ giga/l, Plaquettes ≤ 100 giga/l, ASAT, ALAT ≥ 3 Normale, Créatinine $\geq 1,5$ N ou clairance ≤ 50 ml/mn
- **HTA** non contrôlée, ATCD récent d'**angor** ou de cardiopathie ischémique de moins de 6 mois, **FEVG** $< 50\%$
- Contre-indication spécifique au Dasatinib ou au Temozolomide
- Traitement(s) concomitant(s) incompatible(s) avec les traitements à l'étude, i.e. **inhibiteur ou inducteur du CYT 3A4**, médicaments allongeant l'espace **QT**, impossibilité d'éviter la prise d'antihistaminiques et de médicaments antiacide (au moins 3h) avant la prise de Dasatinib, le **pamplemousse** et les tisanes au **millepertuis** sont interdites
- Pathologie associée susceptible d'empêcher le patient de recevoir de l'un des deux traitements, comme une **hépatite B**
- Antécédents de **cancer** (sauf un épithélioma basocellulaire cutané ou un épithélioma in situ du col utérin) actif dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai

DIGLIO: critères de jugements

- ↳ Objectif principal:
 - ↳ Evaluer efficacité du Dasatinib dans le traitement des GBM non opérables et non irradiables IDH1 R132H négatif, CD90 high.
- ↳ Objectif secondaire:
 - ↳ Evaluer la tolérance du Dasatinib
- ↳ Critère principal de jugement:
 - ↳ Médiane de Survie sans progression des patients en 1^{ère} ligne
- ↳ Critères secondaires:
 - ↳ Médiane de survie sans progression des patients en 2^{ème} ligne de traitement
 - ↳ Médiane de survie globale des patients toutes les lignes confondues
 - ↳ Taux de réponse selon les critères RANO en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement
 - ↳ Nombre d'évènements indésirables, imputables au traitement et de grade ≥ 2 selon l'échelle CTCAE (v4.03 juin, 2010).

Déroulement de l'étude: DIGLIO

- ↳ essai de phase II, randomisé comparatif, ouvert, multicentrique
- ↳ DASATINIB 100 mg matin et soir pendant 1 mois puis 140 mg matin et soir en absence de grade III, jusqu'à progression
- ↳ TEMOZOLOMIDE 150 mg/m² J1-J5 lors 1er cycle puis à reprise à J28 à 200 mg/m² à partir du 2ème cycle si bonne tolérance, jusqu'à progression
- ↳ Stratification sur statut MGMT par pyroséquençage
- ↳ Cross-over à la progression.

Nombre de sujets nécessaires

- ↳ pas de phase III spécifique, pas de données robustes du critère de jugement du bras contrôle
- ↳ **calcul du nombre de sujets nécessaires** s'appuie en partie sur les données de la cohorte vie réelle française de l'ANOCEF (gliomatose de grade IV était de 8.5 mois) et données de l'étude NOA-08 concernant des patients âgés traités par Temozolomide ayant un glioblastome et dont la PFS à 6 mois était estimée à environ 30%.
- ↳ **n= 106**, médiane de PFS passe effectivement de 3.5 mois à 6 mois dans la population traitée par Dasatinib (HR témoin / Dasatinib de 1.7)



MERCI
de votre attention