

## E.6 : Essai PLGG Mektric

<b>RESUME</b>
<p><b>Titre de l'étude :</b>          Protocole national de phase II des patients pédiatriques et AJA (Adolescents et Jeunes Adultes) non NF1 ayant un gliome de bas grade BRAF non muté en première ligne comparant un traitement par MEK inhibiteur (Trametinib) en prise orale quotidienne versus vinblastine IV hebdomadaire pendant 18 mois          PLGG - MEKTRIC (Gliome de bas grade pédiatrique - essai des inhibiteurs de MEK vs chimiothérapie)</p>
<p><b>Titre court :</b> PLGG - MEKTRIC (Gliome de bas grade pédiatrique - essai des inhibiteurs de MEK vs chimiothérapie)</p>
<p><b>Promoteur:</b> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg</p>
<p><b>Investigateur coordonnateur:</b> Pr Natacha ENTZ-WERLE</p>
<p><b>Comité de pilotage :</b>          Dr Anne Pagnier (CHU Grenoble)          Dr Emilie De Carli (CHU Angers)          Dr Jacques Grill (Institut Gustave Roussy)          Dr Pierre Leblond (Centre Léon Berard)          Dr Chammas Agathe (CHRU Strasbourg)          Dr Hugo Andres Coca (CHRU Strasbourg)          Pr Stéphanie Puget (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)          Pr Nicolas Meyer (CHRU Strasbourg)</p>
<p><b>HUS N°:</b> 7830</p>
<p><b>EudraCT no.:</b>2020-005786-14</p>
<p><b>Population à l'étude :</b>          Enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un gliome de bas grade nouvellement diagnostiqué non NF1 et non muté à BRAFv600</p>
<p><b>Phase:</b>          Une étude prospective multicentrique randomisée de phase II comparant un bras expérimental (Trametinib, Mekinist®) à un bras standard (Vinblastine IV hebdomadaire) pendant 72 semaines.</p>
<p><b>Centres de l'étude:</b>          Multicentrique en France</p>
<p><b>Rationnel :</b>          Les gliomes de bas grade pédiatrique (PLGG) constituent un groupe hétérogène de tumeurs cérébrales gliales de grade I et II de l'OMS qui sont fréquentes chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Ils représentent 30% de tous les diagnostics histologiques de tumeurs cérébrales en pédiatrie. Cette tumeur bénigne peut se localiser à tout niveau au niveau cérébral ou spinal. La survie globale à 10 ans de ces tumeurs est de 90%. Une forte proportion de ces patients est efficacement traitée par la chirurgie seule. Cependant, un traitement médical associé à la chirurgie est nécessaire pour près de la moitié de ces patients en raison de l'évolutivité de symptôme(s) clinique(s) ou de l'absence de chirurgie complète. La problématique actuelle lors de cette première ligne de traitement par chimiothérapie dans les PLGGs est d'améliorer la survie sans progression dans un groupe spécifique de patients n'ayant pas de mutation congénitale du gène <i>NF1</i> ou de mutation somatique du gène <i>BRAF</i> au niveau tumoral. Dans ce sous-groupe de PLGGs, actuellement, cette survie sans progression ne dépasse pas 50% à 3 ans. Le taux de progression/rechute quelle que soit la première ligne de chimiothérapie reste stable depuis plus de 20 ans. Les deux types de chimiothérapies considérées comme des standards sont l'association de carboplatine et de vincristine pendant 81 semaines ou l'administration de vinblastine de façon hebdomadaire pendant 70 semaines. En effet, la vinblastine semble tout aussi</p>

Version n°1 du 01/04/2021 approuvée par le CPP Ile-de-France VI le 22/07/2021 et autorisée par l'ANSM le 13/10/2021

efficace sur la survie globale et sans récurrence avec une bien meilleure tolérance et une qualité de vie supérieure tout au long du traitement dans les différentes études publiées. Le but actuellement est d'essayer de trouver de nouvelles options thérapeutiques capables de pouvoir éviter à court et à long terme une rechute ou progression et un nouveau traitement de deuxième ligne. La découverte de dérégulations spécifiques dans la voie de signalisation protéique du gène *BRAF* dans ces tumeurs permet actuellement d'espérer avec des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de MEK de pouvoir améliorer la réponse tumorale et la survie sans événement des patients. Ces nouveaux traitements sont en prise orale et permettent d'avoir un suivi simplifié et probablement une meilleure qualité de vie. Pour l'instant, il reste à déterminer s'ils sont plus efficaces que les chimiothérapies actuelles et s'ils n'ont pas d'effets secondaires handicapants à long terme. Ainsi, nous avons élaboré l'étude nationale Française PLGG MEKTRIC, une phase II prospective conduite en ouvert randomisant un bras standard de vinblastine hebdomadaire versus un inhibiteur de MEK en prise orale quotidienne pendant 72 semaines (18 cures de 4 semaines chacune). Notre objectif est de démontrer une supériorité de 20% dans le bras expérimental comportant du Tramétinib (Mekinist®) en termes de survie sans progression à 3 ans. Il sera nécessaire pour atteindre cet objectif d'inclure dans l'étude 134 patients, présentant un gliome de bas grade naïf de tout traitement médical. Dans chaque bras, nous aurons 67 enfants. Ces patients seront recrutés pendant 36 mois et auront, traitement compris, un suivi total de 3 ans. Ils seront stratifiés dès le diagnostic sur les anomalies moléculaires intra-tumorales et leur localisation intra-cérébrale. Les objectifs secondaires seront la réponse tumorale à 24 et 72 semaines, la survie globale et sans progression à 3 ans, une analyse des effets secondaires et de la toxicité dans le bras expérimental comparativement au traitement de référence pendant le traitement et jusqu'à 3 ans après le début du traitement. Une analyse de la qualité de vie sera effectuée en parallèle. L'impact des anomalies moléculaires sera également analysé en termes de survie. Une corrélation statistique sera également effectuée entre la survie sans progression et la localisation tumorale (gliomes des voies optiques, ligne médiane et hémisphères cérébraux). Une étude ancillaire économique est également prévue afin de prendre en compte tous les coûts inhérents à ces traitements et d'en déterminer un cout-efficacité sur l'analyse des QALYs à 3 ans. Des études complémentaires moléculaires sont également planifiées. Nous espérons avec cette stratégie pouvoir positionner cette thérapie ciblée comme un nouveau traitement de référence dans les gliomes de bas grade pédiatriques au diagnostic et d'obtenir des corrélations en fonction de l'anomalie moléculaire et de la localisation intra-cérébrale. Tout patient en rechute en cours de traitement dans le bras de référence sera traité après cet événement avec le composé du bras expérimental en réalisant une stratégie de «switch».

**Objectif principal :**

Comparaison de la PFS (survie sans progression) sur 3 ans entre le traitement standard (par exemple, vinblastine intraveineuse hebdomadaire) dans le groupe de PLGG non-NF1, caractérisé par un gène *BRAF* de type sauvage, et le bras expérimental (par exemple, inhibiteur MEK quotidien par voie orale, Tramétinib (Mekinist®) pendant 18 cures (par exemple 72 semaines).

**Objectifs secondaires :**

1. Évaluer le taux de réponse objective de la tumeur (ORR) à 24 et 72 semaines
2. Estimation de la survie globale (OS) pour chaque groupe de traitement
3. Toxicité et sécurité du nouveau composé expérimental par rapport au groupe témoin pendant le traitement et jusqu'à 40 jours après la dernière administration du traitement
4. Comparaison de l'évaluation de la qualité de vie (QoL) entre un composé oral quotidien et une administration hebdomadaire de chimiothérapie par voie intraveineuse
5. Homogénéité de l'effet du traitement entre les strates moléculaires dans chaque groupe de traitement
6. Corrélation exploratoire entre le résultat visuel et la réponse au traitement chez les patients atteints d'un gliome de la voie optique (OPG)
7. Recueillir des données supplémentaires sur la survie et la sécurité des patients bénéficiant

<p>du passage du bras standard à l'approvisionnement en tramétinib en cas de rechute/progression</p>
<p><b>Critère principal :</b> Taux de survie sans progression (PFS) sur 3 ans en comparant les deux bras (standard et expérimental). L'analyse sera basée sur les taux de survie sans progression mesurés à partir de la première administration du traitement jusqu'à un événement, pendant les trois premières années de suivi.</p>
<p><b>Critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse aux tumeurs à 24 et 72 semaines sur la base des critères internationaux et reconnus du RANO</li> <li>• Taux d'OS sur 3 ans pour les deux bras. Le calcul de l'OS prendra en compte la survie mesurée à partir de l'administration du premier traitement jusqu'au décès.</li> <li>• Fréquence et description des EI/EIG/SUSAR (Événement Indésirable/Événement Indésirable Grave/ Effets Indésirables Graves Inattendus) sur la base des critères CTCAE axés sur les troubles visuels, les effets secondaires cutanés, intestinaux et cardiaques dans le bras expérimental par rapport au bras de contrôle standard</li> <li>• Qualité de vie basée sur des questionnaires spécifiques à 24 semaines, à la fin du traitement et 3 ans après l'administration du premier traitement dans les deux bras. Cette analyse est basée sur les questionnaires PEDsQL</li> <li>• Taux de PFS et d'OS sur 3 ans selon les biomarqueurs moléculaires obtenus à l'entrée de l'étude et basés sur une stratification faite au hasard des patients dans les deux bras</li> <li>• Taux de PSF et de SG à 3 ans selon le résultat visuel avec une analyse de la fonction visuelle (échelle LogMAR) au départ, à 24 semaines, à la fin du traitement et 3 ans après la première administration du traitement (il est prévu de stratifier les deux bras sur les lieux)</li> <li>• Taux de survie (OS, PFS), taux de réponse et taux EI/EIG/SUSAR dans le groupe qui passera du bras standard au médicament expérimental en cas de rechute/progression</li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge : <math>\geq 1</math> mois à <math>\leq 25</math> ans</li> <li>• Consentement éclairé écrit et signé avant la participation à l'étude par les représentants légaux et le patient si ce dernier est en mesure de comprendre l'impact de l'essai clinique et de donner son consentement. Pour les patients de plus de 18 ans, leur consentement éclairé écrit sera obtenu.</li> <li>• Le patient peut être sous tutelle ou sous curatelle (pour les patients sous tutelle légale, l'autorisation est donnée par le représentant légal du patient sous tutelle. Pour les patients sous curatelle, le consentement sera obtenu de l'adulte assisté de son curateur).</li> <li>• Gliome de grade 1 / tumeurs glio-neurales mixtes ou xanthoastrocytome pléomorphe (PXA) histologiquement prouvé et confirmé par un arbitre local et/ou régional RENOCLIP et/ou des arbitres nationaux en neuropathologie (panel RENOCLIP-LOC)</li> <li>• Détermination d'une mutation BRAFv600 négative par immunohistochimie et/ou méthodes moléculaires</li> <li>• Détermination du statut de duplication 7q34 en plus des recherches de routine sur les anomalies FGFR1 et MYB/MYBL1</li> <li>• Tumeurs médianes sans mutations avérées de l'histone H3</li> <li>• Tumeur sans mutation IDH1</li> <li>• Tissus tumoraux frais congelés et/ou échantillons enrobés de paraffine pour des tests de biomarqueurs moléculaires supplémentaires</li> <li>• Localisations sus-tentorielles, des voies optiques, de la ligne médiane et spinales sont autorisées</li> <li>• Karnofsky ou Lansky <math>\geq 50</math></li> <li>• Critères de traitement postopératoire : symptômes visuels ou neurologiques graves au moment du diagnostic, détérioration clinique des symptômes visuels ou neurologiques ou progression radiologique. La progression radiologique est définie comme une augmentation</li> </ul>

<p>de la partie solide de la tumeur de plus de 25 % par rapport à l'imagerie IRM de référence sur une période d'au moins 3 mois ou l'apparition de nouvelles lésions métastatiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les nourrissons de moins d'un an atteints d'une tumeur chiasmatique et/ou hypothalamique seront traités immédiatement après l'opération, indépendamment de la progression neurologique et/ou visuelle</li> <li>• Les femmes en âge de procréer doivent pratiquer une contraception efficace pendant tout le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose des médicaments à l'étude. En outre, les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement. Les garçons ayant un potentiel reproductif doivent être prêts à utiliser des préservatifs et à envisager une contraception pour leur partenaire en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.</li> <li>• Les patients doivent avoir une fonction adéquate de la moelle osseuse, définie comme suit : numération absolue des neutrophiles (NAN) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math> ; plaquettes <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math> et hémoglobine <math>\geq 9,0\ \text{g/dL}</math></li> <li>• Les patients doivent avoir une fonction hépatique adéquate dans les 7 jours précédant le dépistage : bilirubine (somme des éléments non conjugués et conjugués) <math>\leq 1,5\ \text{ULN}</math> pour l'âge, ALT et AST <math>\leq 2,5</math> x limite supérieure de la normale, phosphatase alcaline <math>\leq 4</math> x limite supérieure de la normale, INR/PTT <math>&lt; 1,5</math> x limite supérieure de la normale,</li> <li>• Les patients doivent avoir une fonction rénale adéquate dans les 7 jours précédant le dépistage : créatinine sérique <math>&lt; 1,5</math> x la limite supérieure de la normale pour l'âge et une clairance de la créatinine <math>&gt; 60\ \text{ml/min}</math> pour <math>1,73\ \text{m}^2</math></li> <li>• Fonction cardiaque définie comme un intervalle QT corrigé (QTcF) <math>&lt; 480\ \text{msec}</math>, LVEF (left-ventricular-ejection-fraction) <math>\geq</math> limite inférieure de la normale (LLN) par échocardiogramme (ECHO)</li> <li>• Contrôle adéquat de la pression artérielle (inférieur ou égal au 95e percentile selon l'âge, la taille et le sexe du patient)</li> <li>• Les patients sont disposés et capables de se conformer aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux procédures d'étude</li> <li>• Les titulaires de l'autorité parentale (dans le cas de patients de moins de 18 ans) ou le patient s'il a plus de 18 ans doivent être affiliés au système d'assurance maladie ou en être bénéficiaires</li> </ul>
<p><b>Critères de non-inclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant une maladie congénitale de type neurofibromatose de type 1 (NF1)</li> <li>• Gliome isolé du nerf optique</li> <li>• Des tumeurs complètement réséquées sans résidu ou évolutivité</li> <li>• Traitement antérieur, sauf chirurgie tumorale</li> <li>• Grossesse et allaitement</li> <li>• Participation à d'autres essais cliniques pendant toute la durée du protocole</li> <li>• Traitement non chirurgical préalable pour cette indication</li> <li>• Gliome pontine intrinsèque diffus (DIPG), même s'il est histologiquement diagnostiqué comme étant de grade II selon l'OMS</li> <li>• Astrocytome géant sous-épendymaire (SEGA) chez les patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville</li> <li>• Patient ayant un diagnostic connu d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'hépatite B ou C</li> <li>• Hypersensibilité connue aux médicaments ou aux excipients</li> <li>• Antécédent d'une lésion maligne</li> <li>• Infection évolutive non contrôlée</li> </ul>
<p><b>Déroulement de l'étude :</b></p> <p>Une consultation clinique permettra de déterminer l'éligibilité du patient et de vérifier la présence de tous les critères d'inclusion mais permettra également de réaliser le bilan pré-thérapeutique nécessaire à l'inclusion. L'ensemble de ces formalités pour l'éligibilité du patient se fera dans les 4</p>

semaines qui précèdent le début du traitement. L'analyse histologique et le diagnostic moléculaire seront effectués sur des échantillons conservés en paraffine. Une revue centralisée des échantillons sera effectuée pendant la période des 4 semaines pré-thérapeutiques afin de valider définitivement le diagnostic de gliome de bas grade et l'absence de mutation tumorale BRAFv600.

La randomisation se fera de J-1 à J0 du traitement.

L'évaluation clinique sera effectuée chaque semaine pendant les 3 premiers cycles pour les deux bras. Ensuite, pour les 15 cycles restants, dans le bras standard de vinblastine hebdomadaire, un examen physique sera effectué avant chaque injection intra-veineuse en même temps que l'évaluation biologique. Pour le bras expérimental utilisant le Tramétinib, il sera obligatoire de réaliser un bilan clinique et biologique toutes les semaines pendant les deux premiers cycles, au J1 et J15 au cycle 3 inclus puis à partir du cycle 4 jusqu'à la fin du traitement ce bilan clinico-biologique sera effectué à chaque J1 de cycle. À la fin du traitement, un suivi tous les 3 mois est recommandé.

L'imagerie sera une IRM multimodale avec les images pondérées T1 avant et après injection de produit de contraste et associées avec des séquences T2 et FLAIR injectées. En cas d'évaluation postopératoire, elle doit être effectuée entre 24 et 72 heures après la chirurgie pour évaluer la maladie résiduelle post-chirurgie et en l'absence de signes hémorragiques post-opératoires. Cette évaluation post-opératoire servira d'IRM d'inclusion pour les patients présentant des symptômes neurologiques graves ou une détérioration visuelle importante au moment du diagnostic. Une IRM d'inclusion dans les 14 jours précédant la première administration du traitement est obligatoire pour les patients ayant, au cours de leur suivi actuel, une détérioration clinique des symptômes visuels ou neurologiques et/ou une progression radiologique. Pour la réponse radiologique, l'évaluation par IRM se fera tous les 3 mois pendant la période de suivi allant de l'inclusion au critère principal de jugement qui est la survie sans progression à 3 ans. Les imageries IRM obligatoires seront à 24, 72 semaines et à 36 mois afin de pouvoir répondre aux critères de jugement prévus à l'étude. Une IRM supplémentaire et exploratoire sera effectuée chez les nourrissons ayant un gliome des voies optiques (OPG) à 4 semaines du début du traitement. Un examen radiologique centralisé sera effectué pour chaque patient randomisé et il est prévu de programmer cette évaluation tous les 6 mois pendant la période du protocole qui sera réalisée par les référents radiologiques de l'étude. L'évaluation de l'imagerie sera basée sur les critères de réponse tumorale de type RANO.

L'évaluation ophtalmologique sera effectuée pour les patients ayant un OPG et les patients traités par Mekinist® (Tramétinib). Pour les gliomes des voies optiques, l'évaluation ophtalmologique sera basée sur l'acuité visuelle (VA) mesurée en échelle LogMAR pour chaque œil. La mesure de l'acuité visuelle s'applique aux patients de tout âge présentant une atteinte des voies optiques. La surveillance doit être effectuée tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après la fin des traitements à l'étude. Les points de mesure obligatoires sont avant le début du traitement, à 24 et 72 semaines et à 36 mois après le début du traitement. Pour chaque œil, la variation de l'acuité visuelle ( $\Delta$ VA) est définie comme la différence d'acuité visuelle (VA) entre la mesure initiale et le point de mesure. Cette variation sera analysée et interprétée en fonction des deux yeux lors de la mesure. En cas de baisse aiguë de l'acuité visuelle, un point de mesure intermédiaire sera effectué à 6 semaines pour les patients à risque.

Pour tous les patients traités par le Tramétinib avec ou sans OPG, l'évaluation ophtalmologique sera nécessaire tous les 3 mois après le début du traitement pendant toute la période de traitement et tous les 6 mois jusqu'à la fin du suivi à 3 ans. Un examen du fond d'œil régulier de chaque œil est obligatoire pour suivre précisément les risques d'uvéïte et de décollement de la rétine rares mais possibles en cas de traitement par un inhibiteur de MEK.

La qualité de vie (QoL) sera évaluée par des questionnaires PEDsQL (module Cancer avec auto-évaluation par les patients et/ou leurs parents). Une évaluation sera effectuée à 24, 72 semaines et 36 mois après le début du traitement.

L'évaluation de la toxicité sera effectuée lors de chaque visite du patient.

En cas de rechute ou de progression, pour les patients randomisés dans le bras standard, un changement sera appliqué et les patients pourront bénéficier en seconde ligne du traitement expérimental (Tramétinib) pendant 18 cycles, soit 72 semaines. Ils seront suivis comme prévus dans le bras expérimental à partir du J0 de traitement. Toutes les données de suivi au cours de ce traitement par Tramétinib seront collectées comme requis dans le bras expérimental. Pour les patients qui

progressent dans le groupe expérimental, le traitement sera décidé selon recommandations nationales et les conclusions de la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale. L'étude s'achèvera avec les derniers patients inclus et leur suivi à 36 mois après le traitement.

**Produits à l'étude:**

1) VELBÉ® (vinblastine) intraveineux, 30/12/1997 - 3400931120247, dans le bras standard sera administré chaque semaine pendant 18 cycles de 4 semaines chacun. La dose sera de 6 mg/m<sup>2</sup>/semaine par injection en bolus. Les flacons avec poudre du principe actif ou la formulation liquide peuvent être utilisés et doivent être réfrigérés à 2°-8°C et protégés de la lumière.

2) Le Mekinist® (Trametinib) per os, 30/06/2014 - EMEA/H/C/002643, dans le bras expérimental sera administré chaque jour pendant 18 cycles de 4 semaines chacun. La dose sera de 0,032 mg/kg/jour pour les enfants de moins de 6 ans et de 0,025 mg/kg/jour pour les enfants ≥ 6 ans. La dose maximale sera de 2 mg par jour. Pour chaque patient de plus de 18 ans, une dose unique de 2 mg par jour est proposée. Le tramétinib (Mekinist®) sera disponible en comprimés de 0,5 mg et 2 mg. Une solution orale (0,05 mg/mL) sera disponible pour les enfants incapables d'avaler les comprimés avec de l'eau. Ce produit expérimental sera pris 1 heure avant un repas ou 2 heures après un repas et devra être conservé entre 2°C et 8°C.

**Médicaments/traitements autorisés/interdits :**

Les médicaments contre-indiqués sont principalement des inhibiteurs de la Pgp : phénytoïne, ciclosporine, tacrolimus, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, mitomycine D, vérapamil, ritonavir, aprépitant et quinidine.

Médicaments autorisés et étroitement surveillés : antagonistes de la vitamine K

**Méthodologie de l'étude :**

Cette étude ouverte multicentrique randomisée de phase II comprendra 2 bras : 1) un bras expérimental avec le Mekinist® (Trametinib). La randomisation sera basée sur un rapport de 1:1 pour l'attribution des traitements.

1) la taille de l'échantillon :

N = 134. Avec un risque d'erreur alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%, la taille de l'échantillon est de 67 sujets par bras. La taille de l'échantillon a été calculée par simulation (méthodes mixtes fréquentistes-bayésiennes, Spiegelhalter, test du log-rank). Des données simulées ont été générées avec un modèle exponentiel (PFS à 3 ans de 50 et 70 % ± 4 % dans les groupes Vinblastine et Tramétinib respectivement), le paramètre de distribution exponentiel étant généré par une distribution gamma. Un taux de censure prévu de 20 % a été appliqué.

1) méthode statistique :

Les analyses seront effectuées à l'aide de méthodes bayésiennes. L'analyse statistique comprendra une partie descriptive et une partie inférentielle. L'objectif de l'analyse statistique sera de donner une estimation et de comparer la PFS de 3 ans entre les deux groupes de traitement. Le taux de survie sera modélisé à l'aide d'un modèle exponentiel avec une distribution Gamma( $\alpha$ ,  $\beta$ ) comme précédemment pour le paramètre du modèle de survie. Le paramètre du modèle sera calculé (monitoré dans les itérations de MCMC) et sa moyenne, sa médiane et son intervalle de crédibilité à 95%, dans l'échelle originale et dans l'échelle exponentielle (pour estimer le rapport de risque avec sa moyenne, sa médiane et son intervalle de crédibilité à 95%) en seront dérivés. Le paramètre sera estimé avec une loi a priori faiblement informative (support de l'analyse principale du paramètre primaire) puis avec une loi a priori optimiste et loi a priori pessimiste. Les paramètres de ces lois a priori seront fixés avec précision avant l'étude, sur la base de la littérature existante et des connaissances des experts. Un processus d'élicitation auprès des experts fixera les valeurs précises des paramètres préalables à utiliser. Les a priori informatifs seront utilisés dans une analyse de sensibilité. Les probabilités que le rapport de risque soit inférieur à 1, 0,9, 0,8, 0,7 et 0,6 en faveur du groupe Tramétinib seront calculées. Différentes covariables seront ensuite incluses dans le modèle avec, notamment, des facteurs de stratification ainsi qu'un effet centre aléatoire. Une analyse intermédiaire sur les 67 premiers patients ayant au moins 24 semaines de traitement et de suivi sera effectuée.

<p>2) Un sous-groupe spécifique sera isolé avec les patients en rechute/progression dans le bras standard, car une stratégie de croisement leur sera proposée avec Mekinist® (Trametinib).</p>
<p><b>Calendrier prévisionnel :</b>  <u>Durée de la période d'inclusion :</u> 36 mois.  <u>Durée maximale du traitement de première ligne par patient :</u>  - 18 mois au maximum (par exemple 72 semaines, 18 cycles, 4 semaines par cycle à la fois pour le bras de traitement standard mais également pour le bras expérimental).  - Pour les patients randomisés dans le bras standard et présentant une progression ou une rechute dans le traitement entre 3 et 18 mois de traitement à la vinblastine, un changement sera effectué et les patients auront la molécule du bras expérimental pendant 18 nouveaux cycles avec une période de 21 jours sans traitement.  <u>Dans ce cas, la durée du traitement aura une durée maximale de :</u> 37 mois en cas de rechute ou de progression.  <u>Durée de la période de suivi complète pour le critère de jugement principal:</u> 3 ans (36 mois) à partir du premier jour d'inclusion jusqu'à l'évaluation de ce critère de jugement.  <u>Durée de la période de suivi totale après la fin du traitement :</u> 36 mois.  <u>Durée de participation de chaque sujet :</u>  - 54 mois.  - 73 mois au maximum en cas de « switch » de traitement.  <u>Durée prévue de l'étude :</u> 109 mois (en raison du « switch » de traitement au moment de la progression dans le bras standard de traitement).  <u>Durée d'exclusion :</u> Pendant les 18 mois de traitements.  <u>Fin de la recherche :</u> La fin de la recherche correspond à la dernière visite du dernier sujet participant à la recherche.</p>
<p><b>Collection d'échantillons biologiques pour les études biologiques ancillaires :</b>  - Collection tumorale : tumeurs conservées en paraffine (FFPE) et, si possible, échantillons frais congelés de la biopsie ou de la résection tumorale.  - Collection de LCR prétraitement : échantillons de LCR obtenu par lors de la chirurgie (biopsie ou résection tumorale).  - Collection de biopsie liquide plasmatique : des prélèvements sanguins plasmatiques au moment du diagnostic et à la fin du traitement protocolaire ou progression (conservation de plasma et de cellules plasmatiques).</p>