

# **THESAURUS DE LA SOCIETE DE NEURO-ONCOLOGIE BRETONNE**

## **SNOB**

1<sup>ère</sup> réunion le 08 juillet 2005

Dernière mise à jour du 10 octobre 2025

Contact : [e.vauleon@rennes.unicancer.fr](mailto:e.vauleon@rennes.unicancer.fr)



## ARBRES DECISIONNELS : TUMEURS CEREBRALES

VERSION INITIALE VALIDEE LE 08 JUILLET 2005

VERSION N°15 VALIDEE LE 10 OCTOBRE 2025

MÉDECINS SIGNATAIRES DE LA DERNIERE MISE A JOUR :

Dr BRIENS Aurélien	Radiothérapie	CEM Rennes
Dr DOUCET Ludovic	Oncologie médicale	ICO St Herblain
Dr EL KABBAJ Osman	Radiothérapie	Centre St Yves Vannes
Dr GAUTHIER Tanguy	Imagerie médicale	Saint-Malo
Dr KLEIN Vincent	Oncologie médicale	Centre St Yves Vannes
Dr LE FEUNTEUN Marine	Imagerie médicale	CHU Rennes
Dr LE FUR Emmanuelle	Radidothérapie	CARIO Plérin
Dr MENERET Pierre	Médecine Nucléaire	CEM Rennes
Dr PROTIN Xavier	Oncologie médicale	CHU Brest
Pr RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie	CHU Rennes
Pr SEIZEUR Romuald	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr VAULEON Elodie	Oncologie médicale	CEM Rennes

MÉDECINS INVITÉES :

Dr AUTIER Lila	Neuro-chirurgie	ICO St Herblain
Dr BERTHO Marion	Oncologie médicale	CHD Vendée
Dr TOMASZEWSKI Florine	Radiothérapie	ICO St Herblain

## RCP

RCP signifie que le dossier du patient doit être discuté de façon multidisciplinaire et qu'il peut l'être dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

La liste des **RCP de la Région Bretagne** est disponible sur le site du réseau régional de cancérologie – Oncobretagne (rubrique « Annuaire RCP ») :

[www.oncobretagne.fr/annuaire-repertoire/annuaire-des-rcp/](http://www.oncobretagne.fr/annuaire-repertoire/annuaire-des-rcp/)

## RCPS

RCPS signifie que le dossier du patient doit être discuté dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Spécialisée

**2 RCPS existent dans la région Bretagne :**

RCPS de Rennes  
RCPS de Brest

} Cf. renseignements pages suivantes

## RCPS Nationales par Web conférence

### RCP Adolescents Jeunes Adultes (AJAs) (RCP Nationale)

**Spécialité : Neurologie**

*Tumeurs : Médulloblastomes, PNET, tumeurs région pinéale, Tumeurs germinales, tumeurs épendymo plexuelles*

Responsable : Dr P. LEBLOND- UNICANCER LYON

le lundi à 15h00

Mail : [SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr](mailto:SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr); [karen.silva@chu-lyon.fr](mailto:karen.silva@chu-lyon.fr)

tél : 04 78 78 26 16

### RCP GLITRAD

**Spécialité : Neurologie**

*Tumeur : Gliome du tronc cérébral*

Responsable : Dr F. LAIGLE-DONADEVY

4<sup>ème</sup> mardi du mois à 18h sauf exception

Mails : [florence.laigle-donadey@aphp.fr](mailto:florence.laigle-donadey@aphp.fr); [catherine.carpentier@icm-institute.org](mailto:catherine.carpentier@icm-institute.org)

### RCP LOC (Lymphomes Oculo-Cérébraux)

**Spécialité : Multidisciplinaire (notamment Neurologie - Hématologie - Ophtalmologie - Radiologie**

Responsable : Dr C.HOUILLIER

1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> mardi du mois à 17h

Mail : [josiane.valero-ext@aphp.fr](mailto:josiane.valero-ext@aphp.fr); [caroline.houillier@aphp.fr](mailto:caroline.houillier@aphp.fr); [khalil.aneb@aphp.fr](mailto:khalil.aneb@aphp.fr)

Tél : 01 42 16 06 43 (mardi, jeudi, vendredi)

### RCP OMEGA

**Spécialité : Neurologie (tumeurs cérébrales rares)**

*Tumeurs : Méningiomes de grade 2 et 3*

Responsable : Dr M. PEYRE

2<sup>ème</sup> mercredi du mois de 17h30 à 19h00

Mails : [fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr](mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr); [matthieu.peyre@aphp.fr](mailto:matthieu.peyre@aphp.fr)

### RCP OncoNeuroTox

**Spécialité : Neurologie**

1er jeudi du mois (hors vacances scolaires) à 12h00

En visioconférence (lien envoyé 24h avant la RCP)

Mails : [dimitri.psamaras@aphp.fr](mailto:dimitri.psamaras@aphp.fr); [damien.ricard@m4x.org](mailto:damien.ricard@m4x.org)

### RCP POLA - Tumeurs Oligodendriales de haut-Grade

**Spécialité : Neurologie**

*Tumeurs : gliomes diffus de grade 3*

*Centre de référence clinique de la Pitié-Salpêtrière, Paris*

*Centre de référence Anatomopathologique de la Timone, Marseille*

Responsable : Dr C.DEHAIS

2<sup>ème</sup> mardi du mois à 17h00

Mails : [caroline.dehais@aphp.fr](mailto:caroline.dehais@aphp.fr); [catherine.carpentier@icm-institute.org](mailto:catherine.carpentier@icm-institute.org)

Site internet : <https://www.reseau-pola.org/>

**RCP REG**

**Spécialité : Neuro-Oncologie**

*Tumeurs : gliomes diffus de grade 2*

*Responsable : Dr F.RECH*

*3<sup>ème</sup> mardi du mois à 17h*

Mails : [f.rech@chu-nancy.fr](mailto:f.rech@chu-nancy.fr); [fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr](mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr)

**RCP TNG (Tumeurs Neurono-Gliales)**

**Spécialité : Neurologie**

*Responsable : Dr T. PICART*

*1<sup>er</sup> mardi du mois à 17h00*

Mails : [thiebaud.picart@chu-lyon.fr](mailto:thiebaud.picart@chu-lyon.fr); [fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr](mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr)

**RCP TIM (Tumeurs IntraMédullaires)**

**Spécialité : Neurologie**

*Responsable : Dr V.HARLAY*

*1<sup>er</sup> vendredi du mois à 14h00*

Mails : [vincent.harlay@aphm.fr](mailto:vincent.harlay@aphm.fr); [fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr](mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr)

**RCP Tumeurs de la moëlle (RCP Nationale)**

**Spécialité : Neurologie**

*1<sup>er</sup> vendredi du mois à 14h00*

Mails : [chantal.campello@ap-hm.fr](mailto:chantal.campello@ap-hm.fr); [fabrice.parker@aphp.fr](mailto:fabrice.parker@aphp.fr)

	Responsables de la RCP	Péodicité de la RCP	Contact
AJAs Médulloblastomes PNET Tumeurs région pineale Tumeurs germinales Tumeurs épendymo-plexuelles	Dr A. Bonneville-Levard Dr M.P. Sunyach Dr P. Leblond	Hebdomadaire Lundi - 15h	<a href="mailto:SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr">SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr</a> <a href="mailto:karen.silva@chu-lyon.fr">karen.silva@chu-lyon.fr</a>
LOC Lymphomes oculo-cérébraux	Dr C. Houillier	Bi-mensuelle 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>ème</sup> mardi du mois - 17h	<a href="mailto:caroline.houillier@aphp.fr">caroline.houillier@aphp.fr</a> <a href="mailto:josiane.valero-ext@aphp.fr">josiane.valero-ext@aphp.fr</a>
TNG Tumeurs Neuronogliales	Pr I. Zemmoura Pr J. Pallud	Mensuelle 1 <sup>er</sup> mardi du mois - 17h	<a href="mailto:jlyess.zemmoura@univ-tours.fr">jlyess.zemmoura@univ-tours.fr</a> <a href="mailto:j.pallud@ghu-paris.fr">j.pallud@ghu-paris.fr</a> <a href="mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr">fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr</a>
INNOV RCP Thérapies innovantes en neuro-oncologie	Dr M. Touat Pr E. Tabouret Pr F. Bielle Dr M. Fontanilles	Mensuelle 1 <sup>er</sup> mercredi du mois	<a href="mailto:mehdi.touat@aphp.fr">mehdi.touat@aphp.fr</a> <a href="mailto:emeline.tabourat@aphm.fr">emeline.tabourat@aphm.fr</a> <a href="mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr">fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr</a>
TIM Tumeurs intramedullaires	Dr V. Harlay Dr F. Dhermain Pr F. Parker	Mensuelle 1 <sup>er</sup> vendredi du mois - 14h	<a href="mailto:vincent.harlay@aphm.fr">vincent.harlay@aphm.fr</a> <a href="mailto:frederic.dhermain@gustaveroussy.fr">frederic.dhermain@gustaveroussy.fr</a> <a href="mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr">fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr</a>
POLA Gliomes diffus de grade 3	Dr C. Dehais	Mensuelle 2 <sup>ème</sup> mardi du mois - 17h	<a href="mailto:caroline.dehais@aphp.fr">caroline.dehais@aphp.fr</a> <a href="mailto:catherine.carpentier@icm-institute.org">catherine.carpentier@icm-institute.org</a>
OMEGA Méningiomes de grade 2 et 3	Dr M. Peyre Pr M. Kamarides	Mensuelle 2 <sup>ème</sup> mercredi du mois - 17h30	<a href="mailto:matthieu.peyre@aphp.fr">matthieu.peyre@aphp.fr</a> <a href="mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr">fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr</a>
REG Gliomes diffus de grade 2	Dr F. Rech	Mensuelle 3 <sup>ème</sup> mardi du mois - 17h	<a href="mailto:f.rech@chru-nancy.fr">f.rech@chru-nancy.fr</a> <a href="mailto:fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr">fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr</a>
GliTrAd Tumeurs du tronc cérébral	Dr F. Laigle-Donadey	Mensuelle 4 <sup>ème</sup> mardi du mois - 18h	<a href="mailto:florence.laigle-donadey@aphp.fr">florence.laigle-donadey@aphp.fr</a> <a href="mailto:catherine.carpentier@icm-institute.org">catherine.carpentier@icm-institute.org</a>

## Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

RCP du

Médecin demandeur : .....

Lieu d'exercice du médecin demandeur : .....

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance : ..... Nom utilisé : .....

1<sup>er</sup> Prénom de naissance : ..... Sexe  H  F

Date de naissance / / Age : .....

Etablissement de prise en charge : .....

Correspondants du patient Médecin traitant : ..... Neurologue : .....

Chirurgien : ..... Autres : .....

Nécessité d'avis chirurgical

### ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

### HISTOIRE DE LA MALADIE

#### Symptômes :

Symptômes rachidiens :  aucun  Douleurs  Troubles sphinctériens  Autres

Tétraparésie :  légère  Modérée  Complète

Paraparésie :  légère  Modérée  Complète

Précisez symptômes rachidiens :

Symptômes cérébraux :  aucun  Crise(s) Convulsive(s)  Céphalées  HTIC  Déficit sensitivo-moteur  Autres

Troubles visuels  Troubles aphasiques  Céphalées  Troubles du comportement  Troubles de la vigilance

Précisez symptômes cérébraux :

### SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

Patient droitier  Patient gaucher  Ambidextre

Phase de la maladie :  Phase initiale  Rechute - Date : / / Progression :  Locale  Régionale  A distance

Echelle de performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

Karnofsky pré-opératoire (%) :  100 %  90 %  80 %  70 %  60 %  50 %  40 %  30 %  20 %  10 %

Karnosky post-opératoire (%) :  100 %  90 %  80 %  70 %  60 %  50 %  40 %  30 %  20 %  10 %

Préservation de la fertilité :  Faite/programmée  Non concerné/non adapté  A prévoir Préciser :

Score G8 : Dépistage G8 :  Oui  Non  NSP

Evaluation gériatrique :  Oui  Non  Programmée  Ne sait pas

Patient concerné par une PEC Adolescent et Jeune Adulte (AJA – Patient âgé de 15 à 25 ans)

Discussion en RCP en présence d'un pédiatre :  Faite  Programmée  A programmer

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

## Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

### TUMEUR

Numéro de la tumeur : Type :  Primitif  Secondaire  Inconnu

Siège de la tumeur (code CIM-10) :

Commentaires / localisation :

Atteinte vertébrale (de ... à ...) :  Etagée  Unique

Latéralité :  Gauche  Droite  Médian  Bilatérale  Non applicable

Bilan d'extension initial :

Diagnostic radiologique typique - Date : | | / | | / | | | | Commentaires :

Type de prélèvement/Chirurgie :  Biopsie  Exérèse partielle  Exérèse subtotala  Exérèse complète  Exérèse (sans précision)

pas d'histologie

Date du prélèvement : | | / | | / | | | |

Type histologie (ADICAP) :

Grade I II III IV V VI

Classification RPA (Gliomes) :  Classe III  Classe IV  Classe V  Classe VI

Conclusion du CRO – Commentaires : (à compléter si document non joint)

Conclusion du CR ACP – Commentaires histologie : (à compléter si document non joint)

Commentaires / Tumeur :

Biologie Moléculaire/génétique :  Disponible  Non demandé  En attente

### PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté :  Discuté  Enregistré

Consultation d'oncogénétique :  Faite  Programmée  À Programmer

Proposition :

Complément (Protocole, Molécules,...) Condition :  ET  OU  ET/OU  PUIS  SINON

Description de la proposition de prise en charge :

- Tumeur rare
- Proposition d'inclusion dans un essai clinique
- Proposition correspondant à la recommandation / au référentiel de pratique clinique

## Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE SCHWANNOME

RCP du

Médecin demandeur : .....

Lieu d'exercice du médecin demandeur : .....

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance : .....

Nom utilisé : .....

1<sup>er</sup> Prénom de naissance.....

Sexe  H  F

Date de naissance / /

Age : .....

Etablissement de prise en charge : .....

Correspondants du patient Médecin traitant : ..... Neurologue : .....

Chirurgien : .....

Autres : .....

Nécessité d'avis chirurgical

### ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

### HISTOIRE DE LA MALADIE

#### Symptômes :

Symptômes rachidiens :  aucun  Douleurs  Troubles sphinctériens  Autres

Tétraparésie :  légère  Modérée  Complète

Paraparésie :  légère  Modérée  Complète

Précisez symptômes rachidiens :

Symptômes cérébraux :  aucun  Crise(s) Convulsive(s)  Céphalées  HTIC  Déficit sensitivo-moteur  Autres

Troubles visuels  Troubles aphasiques  Céphalées  Troubles du comportement  Troubles de la vigilance

Précisez symptômes cérébraux :

### SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

Patient droitier  Patient gaucher  Ambidextre

Phase de la maladie :  Phase initiale  Rechute - Date : / / Progression :  Locale  Régionale  A distance

Echelle de performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

Karnofsky pré-opératoire (%) :  100 %  90 %  80 %  70 %  60 %  50 %  40 %  30 %  20 %  10 %

Karnosky post-opératoire (%) :  100 %  90 %  80 %  70 %  60 %  50 %  40 %  30 %  20 %  10 %

Préservation de la fertilité :  Faite/programmée  Non concerné/non adapté  A prévoir Préciser : .....

Score G8 :  Dépistage G8 :  Oui  Non  NSP

Evaluation gériatrique :  Oui  Non  Programmée  Ne sait pas

Patient concerné par une PEC Adolescent et Jeune Adulte (AJA – Patient âgé de 15 à 25 ans)

Discussion en RCP en présence d'un pédiatre :  Faite  Programmée  A programmer

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

# Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE SCHWANNOSE

Dossier  
Communicant  
Cancérologie  
Bretagne

## TUMEUR

Numéro de la tumeur : Type :  Primitif  Secondaire  Inconnu

Siège de la tumeur (code CIM-10) :

Commentaires / localisation :

Latéralité :  Droite  Gauche  Médian  Bilatérale  Non applicable

Antécédents de neurofibromatose :  Oui  Non  Suspecté

Prise en charge antérieure :  Surveillance radiologique  Irradiation  Chirurgie

Symptômes :  Syndrome vestibulaire  Atteinte du V droite  Atteinte du V gauche  Atteinte du VII  Autres

Bilan d'extension initial :

Classification de KOOS :  Stade 1  Stade 2  Stade 3  Stade 4

Audiogramme : / /

Classification de Gardner-Robertson : Grade à droite :  I  II  III  IV  V  
Grade à gauche :  I  II  III  IV  V

Diagnostic radiologique typique

Type de prélèvement :  Biopsie  Exérèse partielle  Exérèse subtotala  Exérèse complète  Exérèse (sans précision)  pas d'histologie  
Date du prélèvement :   /  /  

Type histologie (ADICAP) :

Grade I II III IV V VI

Conclusion du CRO – Commentaires : (à compléter si document non joint)

Conclusion du CR ACP – Commentaires histologie : (à compléter si document non joint)

Biologie Moléculaire/génétique :

Commentaires / Tumeur :

## PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté :  Discuté  Enregistré

Consultation d'oncogénétique :  Faite  Programmée  À Programmer

Proposition :

Complément (Protocole, Molécules,...) Condition :  ET  OU  ET/OU  PUIS  SINON

Description de la proposition de prise en charge :

- Tumeur rare
- Proposition d'inclusion dans un essai clinique
- Proposition correspondant à la recommandation / au référentiel de pratique clinique

Le sigle :



signifie qu'il existe des précisions techniques sur la conduite à tenir proposée

à voir l'annexe correspondante

Le sigle :



signifie qu'il existe un essai clinique dans cette situation

à voir l'étude correspondante

## I TUMEURS DU TISSU NEUROEPITHELIAL

### A - GLIOMES

- A.1 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 1
- A.2 Astrocytome pilocytique (hors gliome des voies optiques)
- A.3 Gliome des voies optiques
- A.4 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 2
- A.5 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de haut grade
- A.6 a Gliome de grade 2 récidivant
- A.6 b Gliome de grade 2 récidivant
- A.7 a Gliome de grade 3 récidivant
- A.7 b Gliome de grade 3 récidivant
- A.8 Glioblastome
- A.9 Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré
- A.10 Récidive glioblastome
- A.11 Xanthoastrocytome pléomorphe
- A.12 Xanthoastrocytome pléomorphe récidivant

### N - TUMEURS EPENDYMAIRES

- N.1 Ependymome supratentoriel de l'adulte
- N.2 Ependymome infratentoriel de l'adulte
- N.3 Ependymome récidivant non opérable

### D - TUMEURS DES PLEXUS CHOROIDES

- D Tumeur des plexus choroïdes

### G - TUMEURS NEURONALES ET MIXTES GLIONEURONALES

- G Tumeur neuronale

### P - TUMEURS DU PARENCHYME PINEAL

- P.1 Tumeur de la région pinéale de l'adulte
- P.2 Tumeur du parenchyme pinéal de l'adulte

### C - TUMEURS DU TRONC CEREBRAL

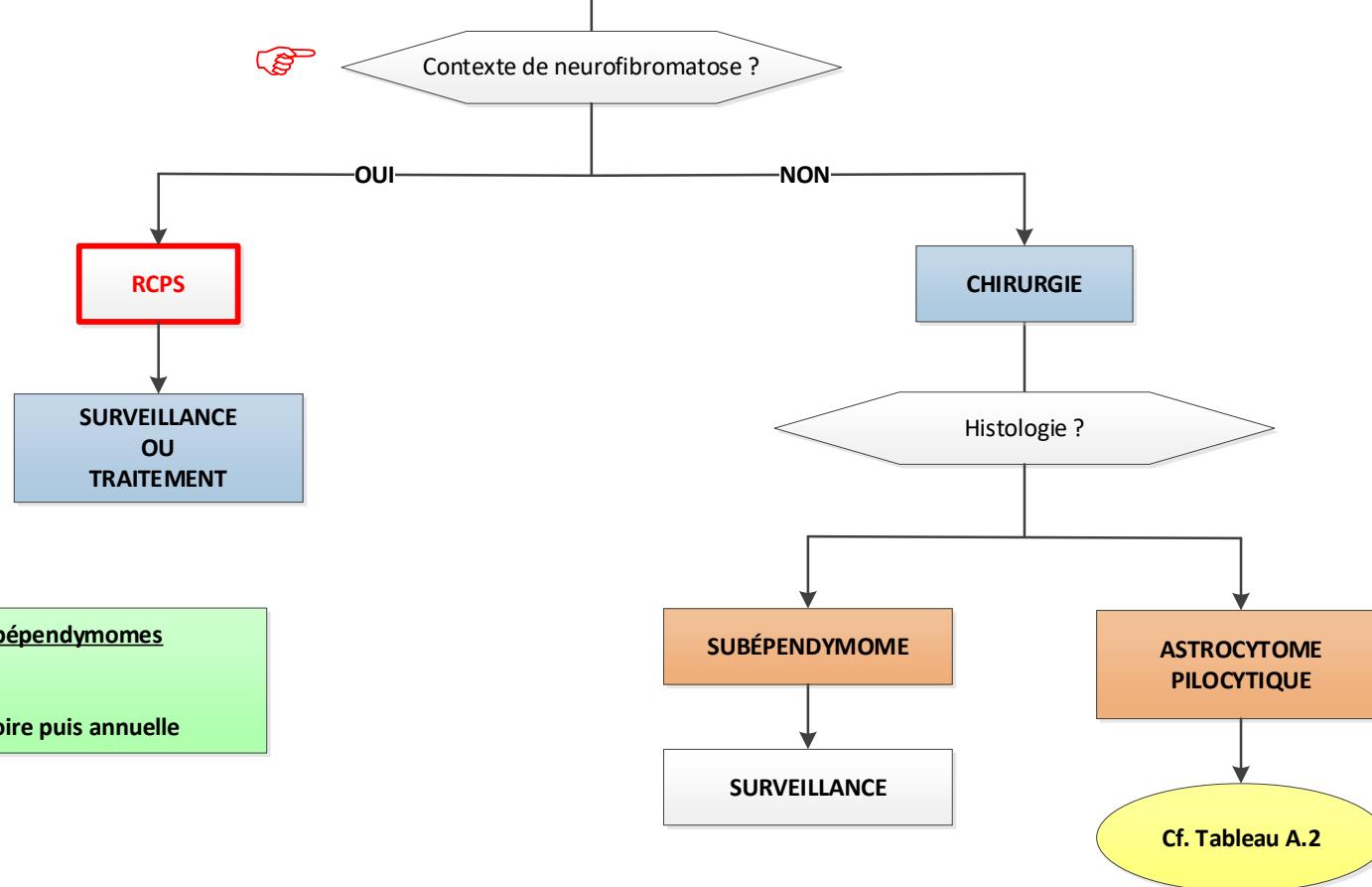
- C.1 Tumeur du tronc cérébral
- C.2 Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)

### E - TUMEURS EMBRYONNAIRES

- E.1 Tumeur du cervelet
- E.2 Méduloblastome non métastatique de l'adulte
- E.3 Méduloblastome récidivant non opérable après radio-chimiothérapie
- E.4 Méduloblastome métastatique

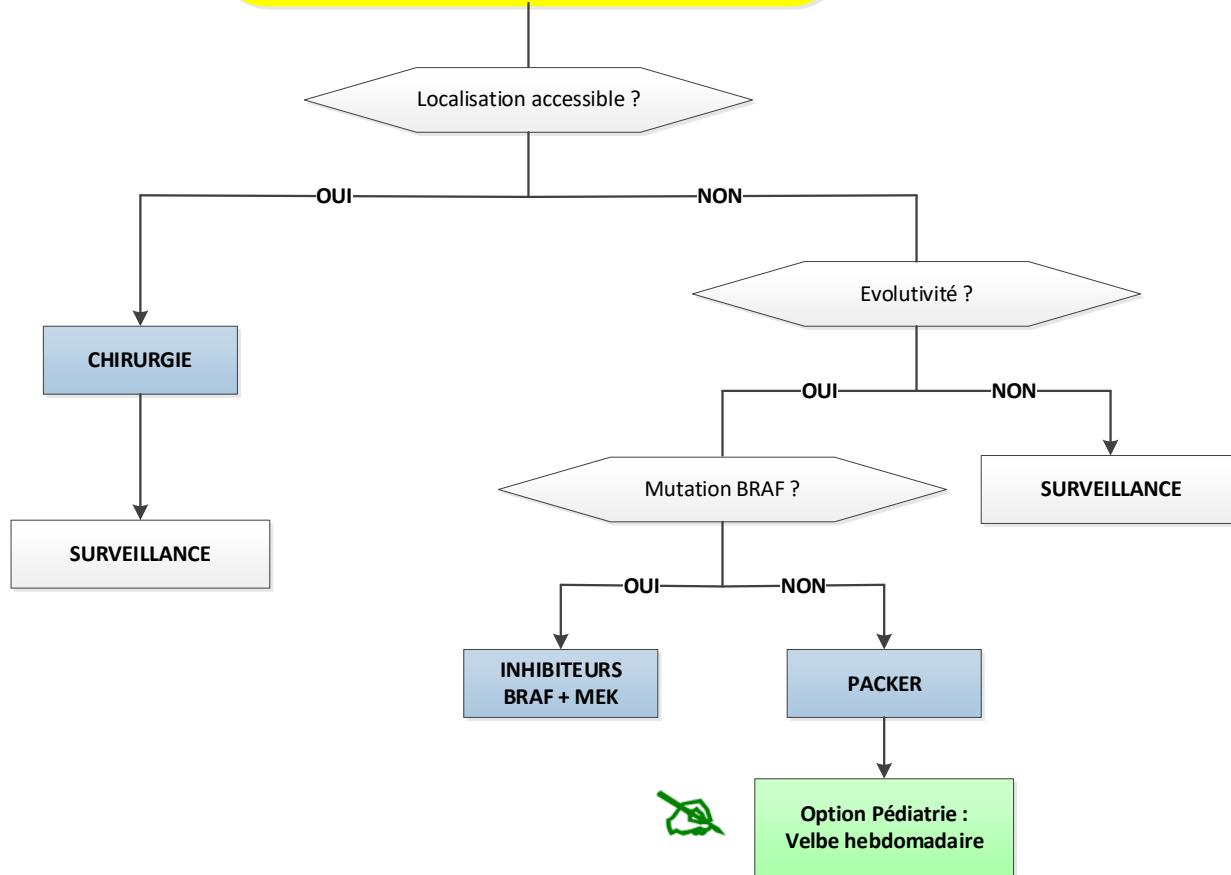
**Tableau A.1**  
Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 1

☞ Annexes  
D3 : NF1  
D4 : ENFANT – NF1  
D5 : ADULTE - NF1



**Hémangioblastome VHL**  
ne nécessitant pas de chirurgie immédiate : demande d'accès compassionnel au BELZUTIFAN (comme l'essai LITESPARK-004) au laboratoire MSD

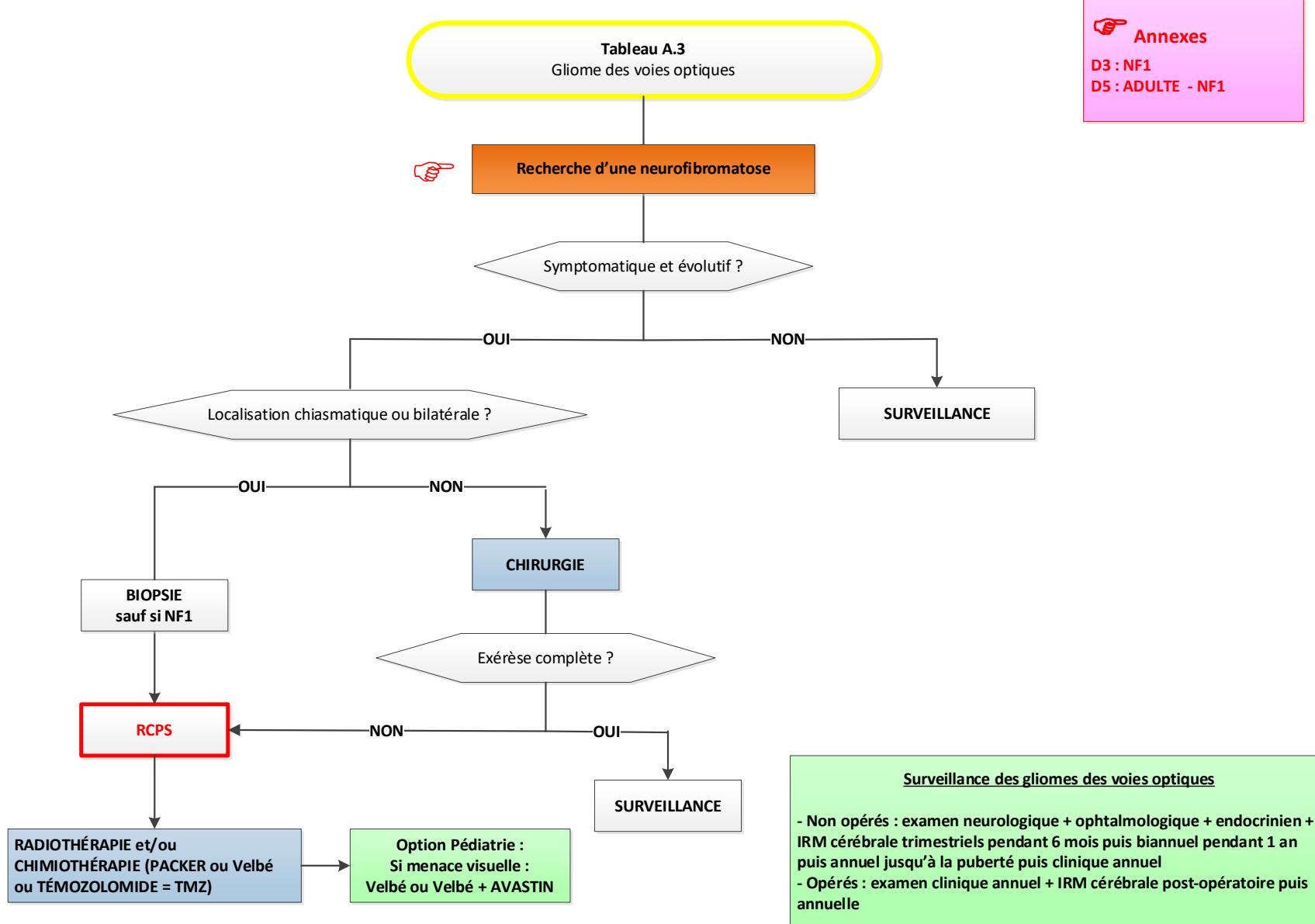
**Tableau A.2**  
Astrocytome pilocytique (hors gliome des voies optiques)



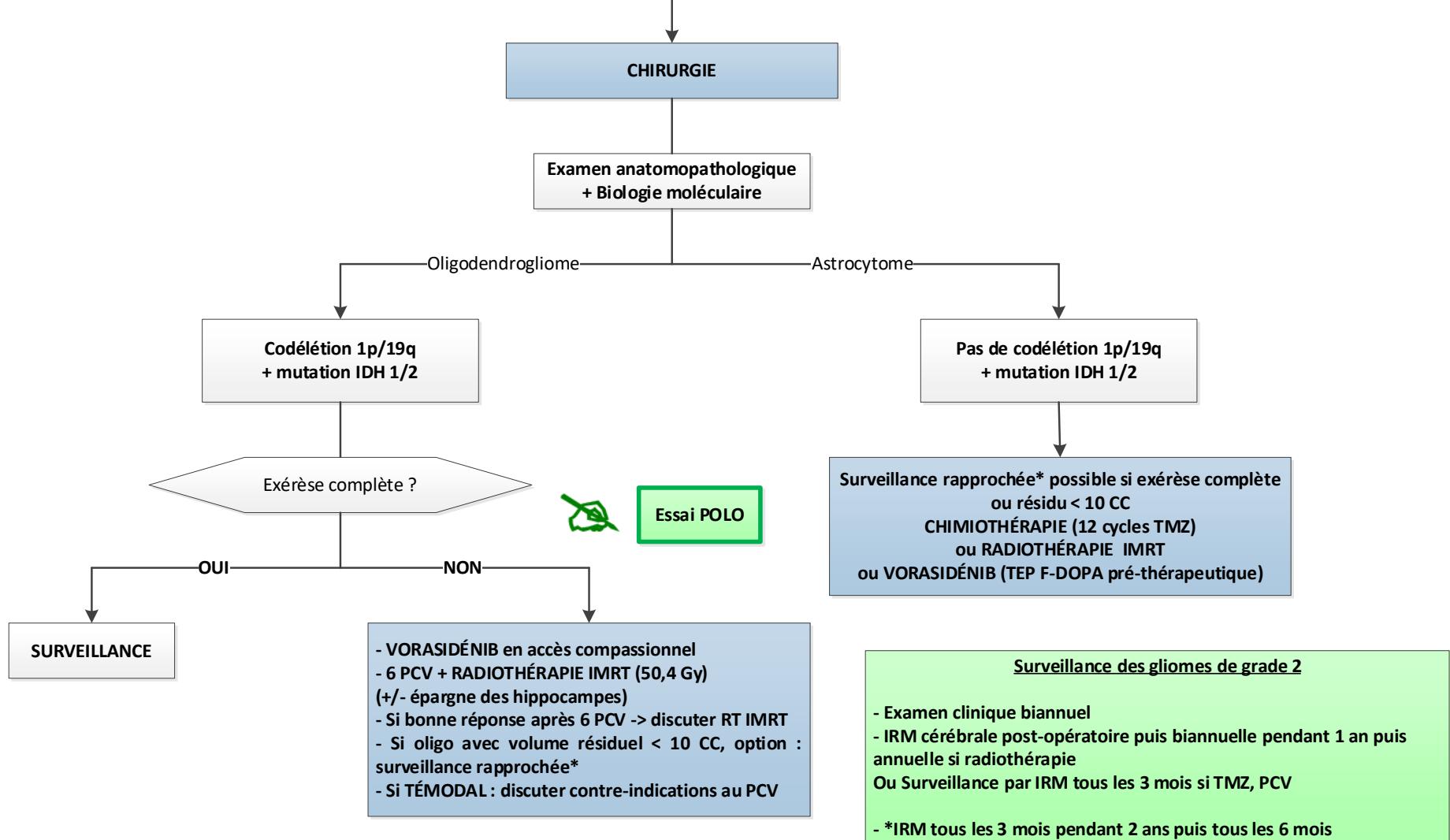
#### Surveillance des astrocytomes pilocytiques

- Après exérèse complète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire
- Après exérèse incomplète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- En l'absence de chirurgie : examen clinique annuel + IRM cérébrale annuelle

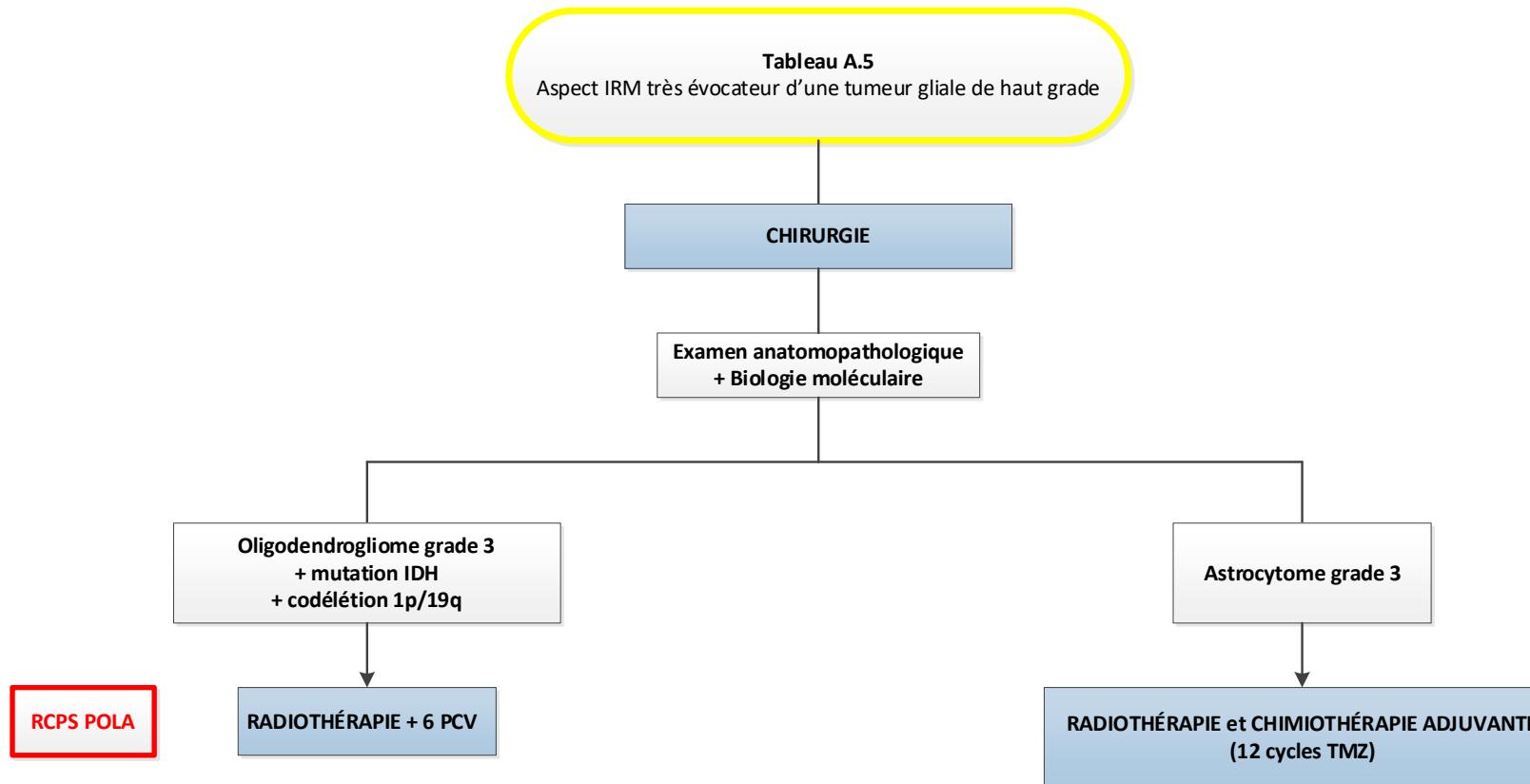
Tableau A.3  
Gliome des voies optiques



**Tableau A.4**  
Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 2

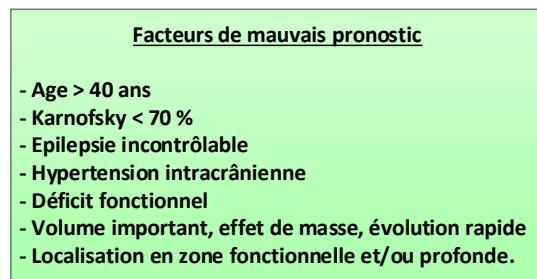


**Tableau A.5**  
Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de haut grade



**Surveillance des gliomes de grade 2 & 3**

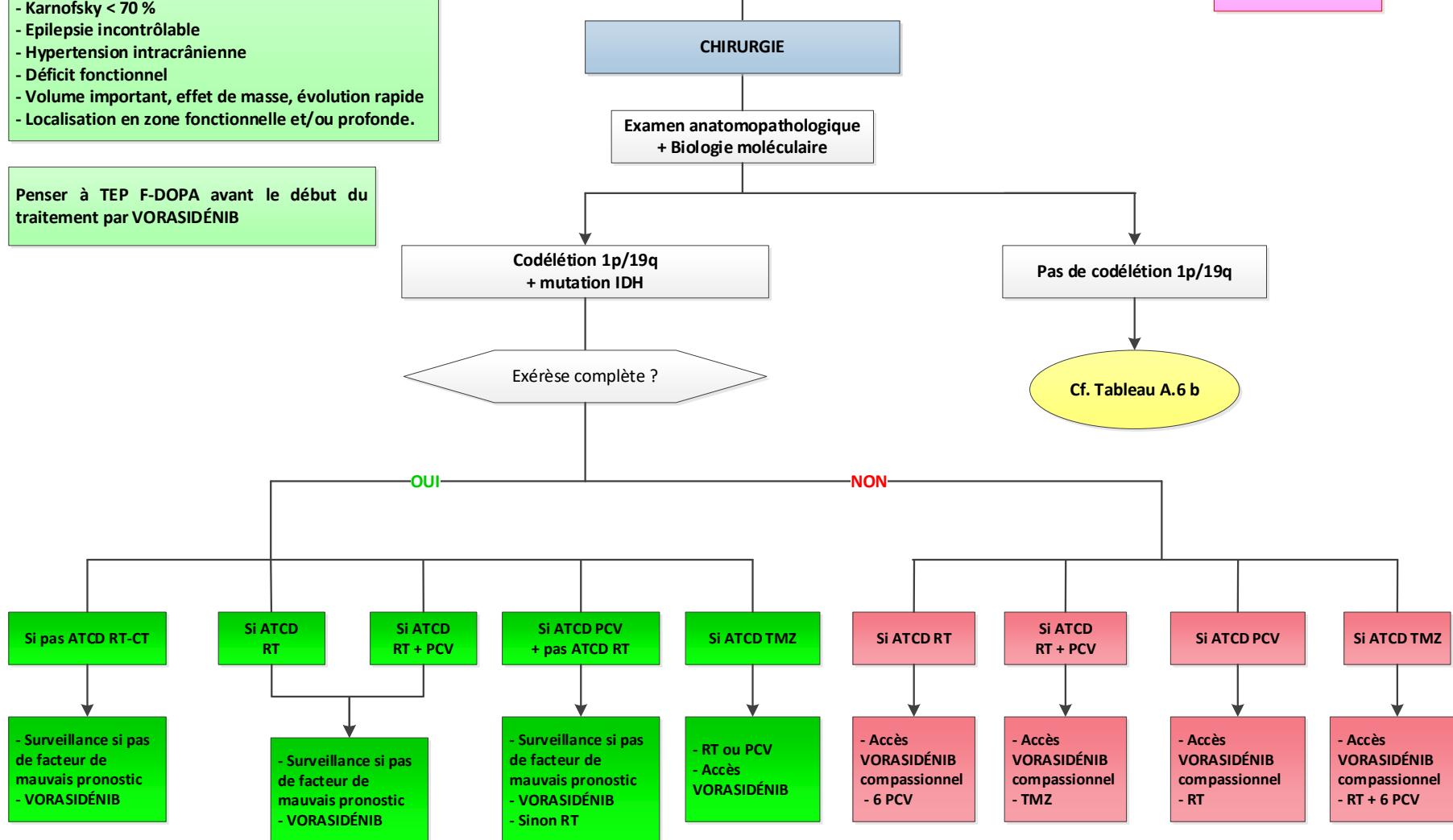
- Examen clinique biannuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis biannuelle ou Surveillance par IRM tous les 3 mois si TMZ, PCV

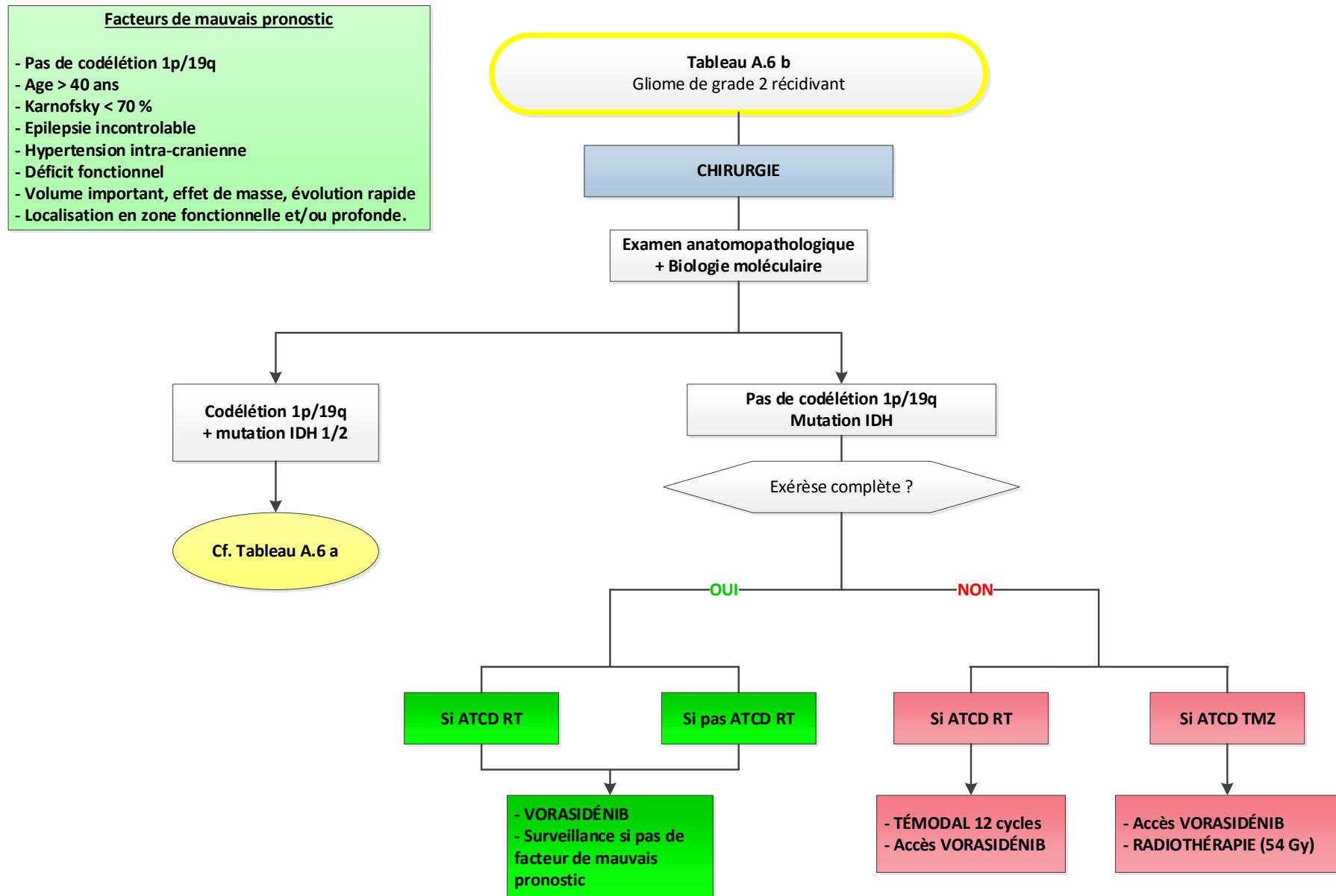


Penser à TEP F-DOPA avant le début du traitement par VORASIDÉNIB

**Tableau A.6 a**  
Gliome de grade 2 récidivant

Annexes  
T4 : CT-TMZ

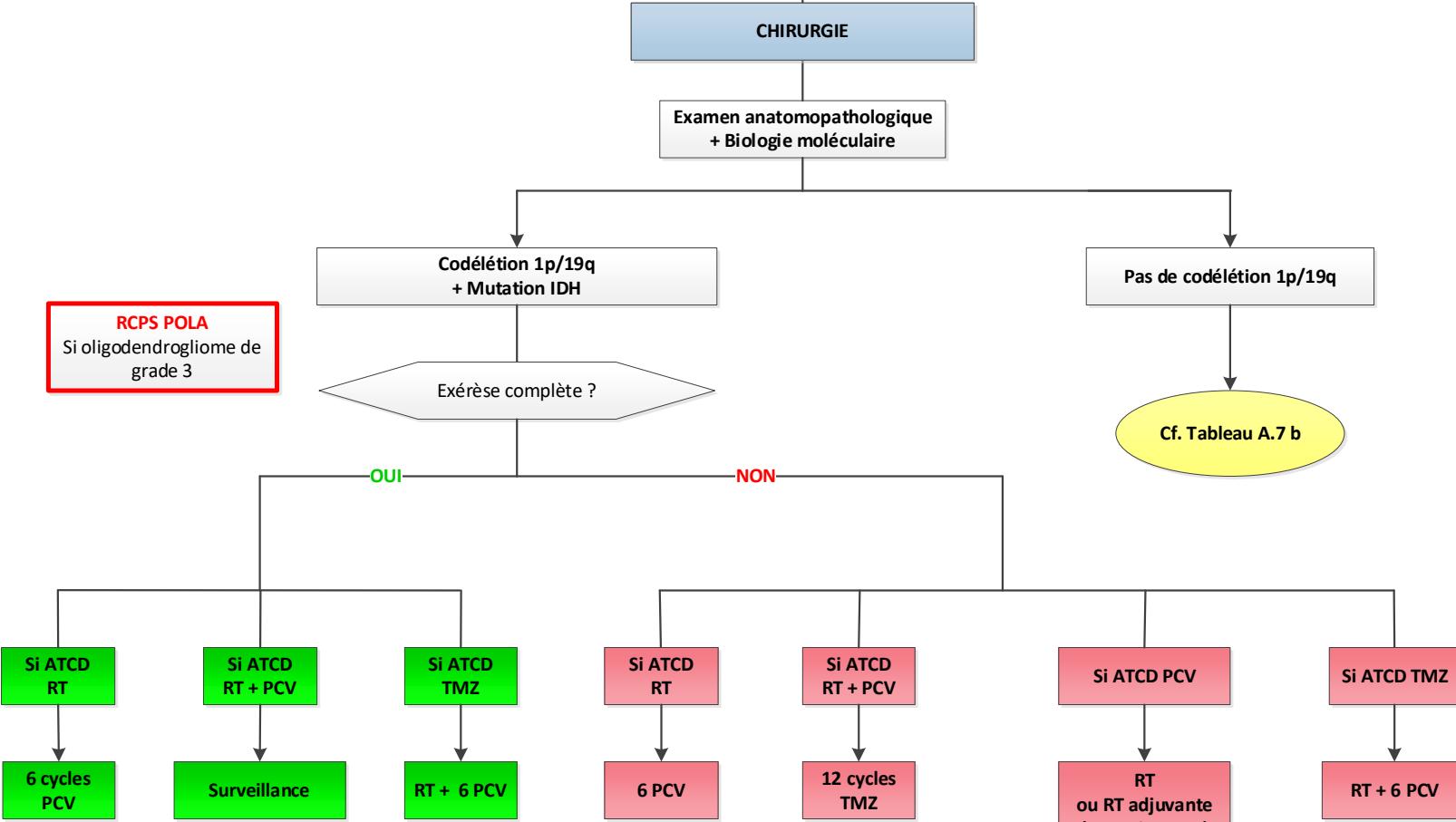




**Tableau A.7 a**  
Gliome de grade 3 récidivant

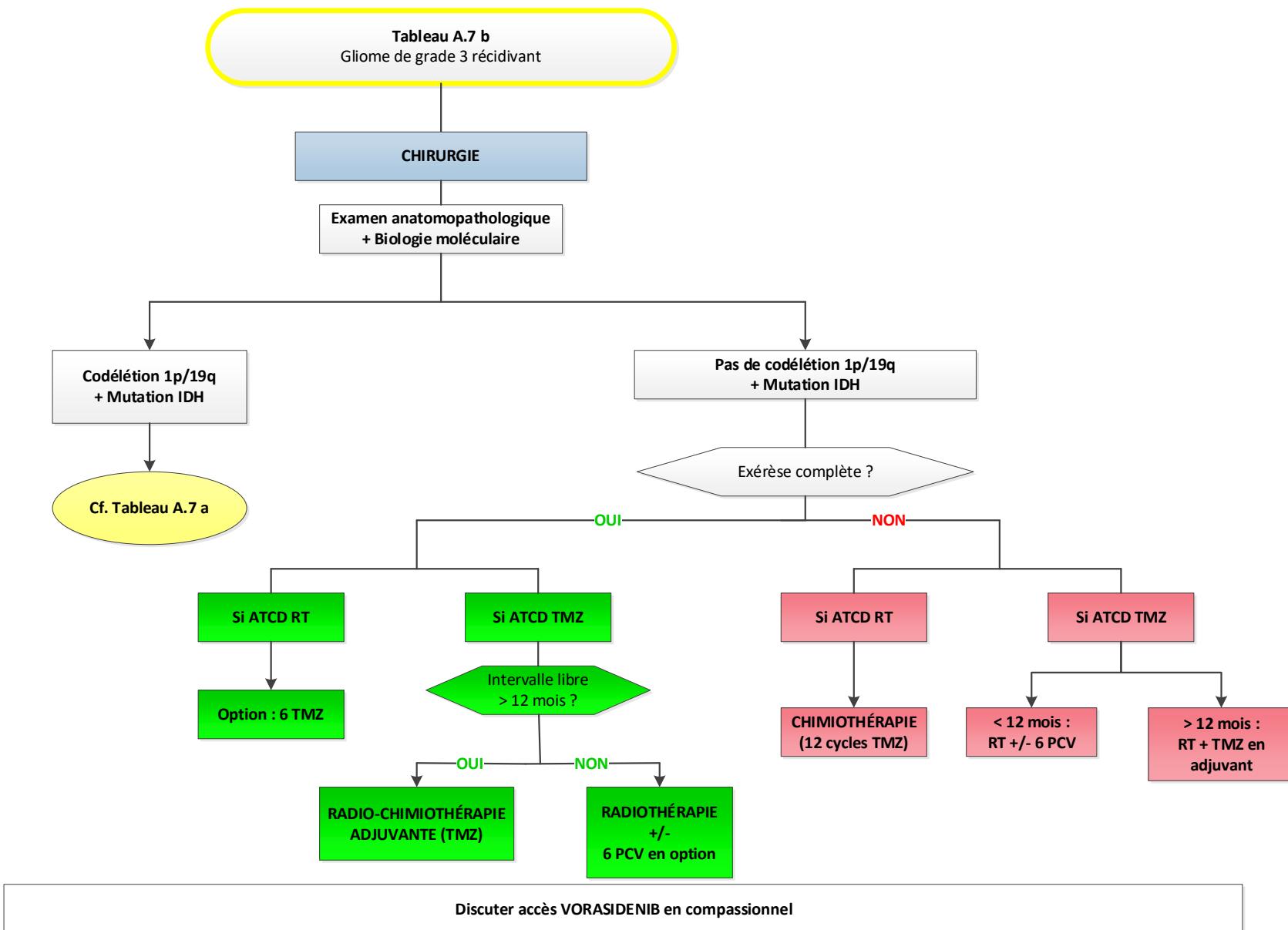
Annexes

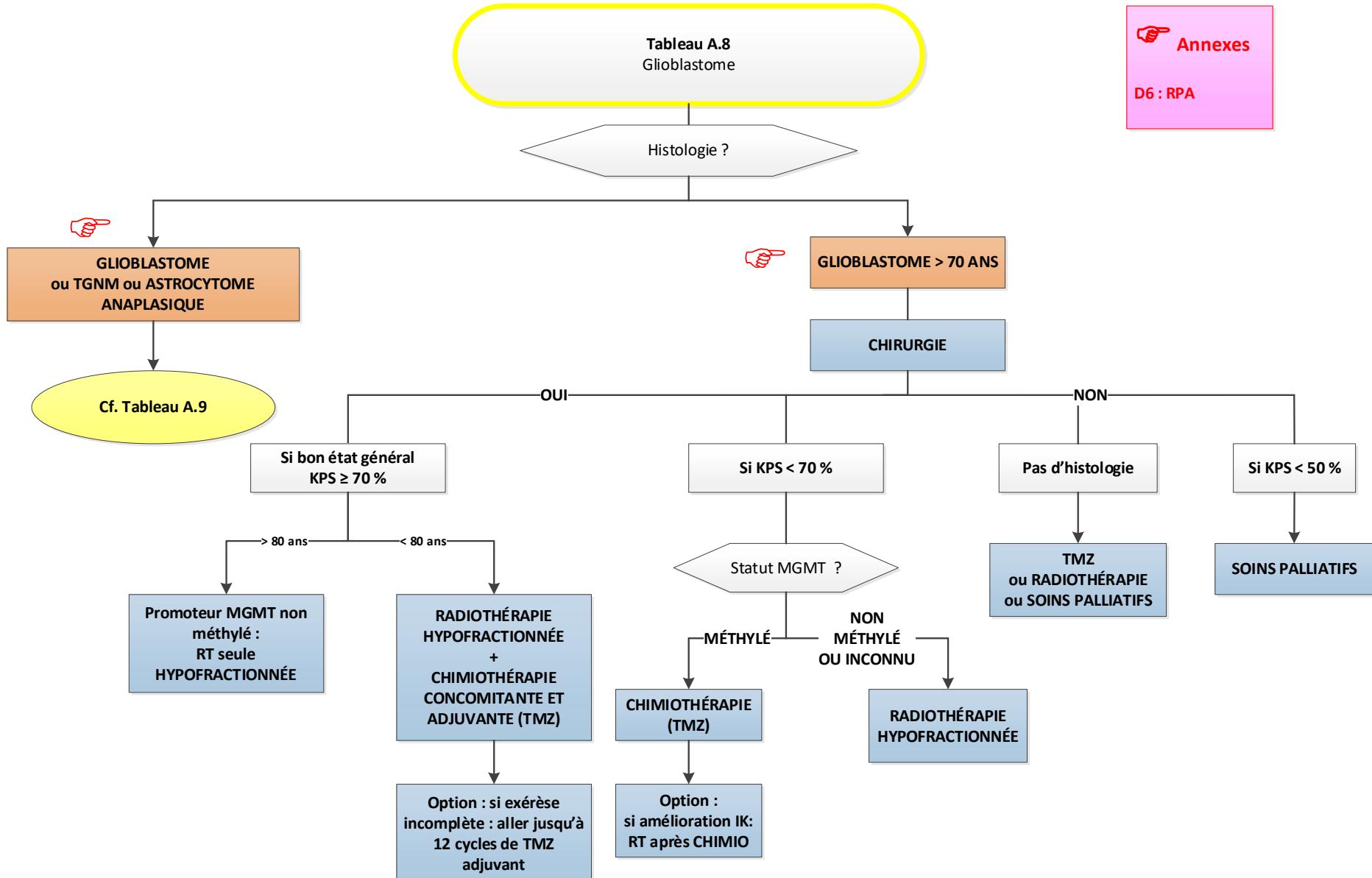
T4 : CT-TMZ



Discuter accès VORASIDÉNIB en compassionnel

**Tableau A.7 b**  
Gliome de grade 3 récidivant





**Tableau A.9**

Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré

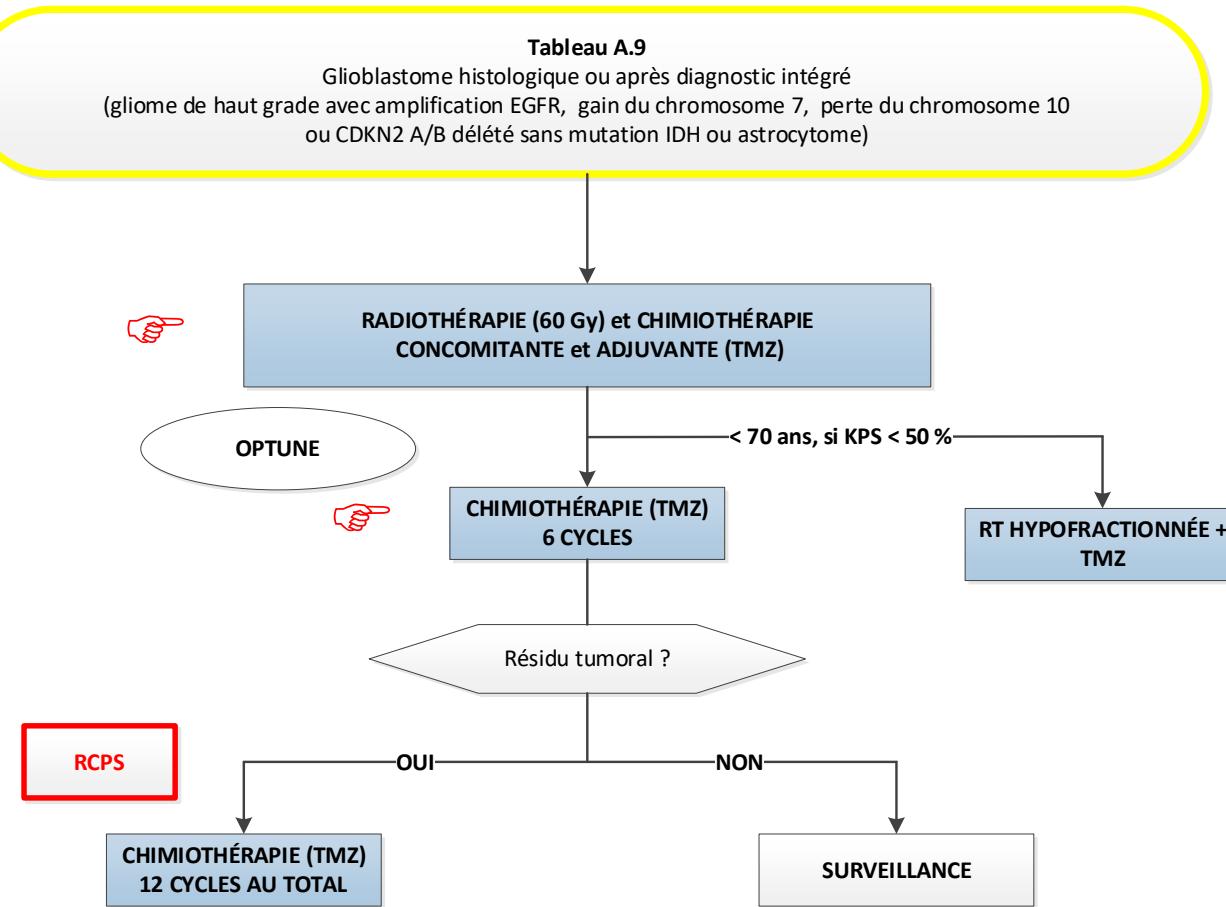
(gliome de haut grade avec amplification EGFR, gain du chromosome 7, perte du chromosome 10 ou CDKN2 A/B délétér sans mutation IDH ou astrocytome)

Annexes

T5 : RTCT-TMZ

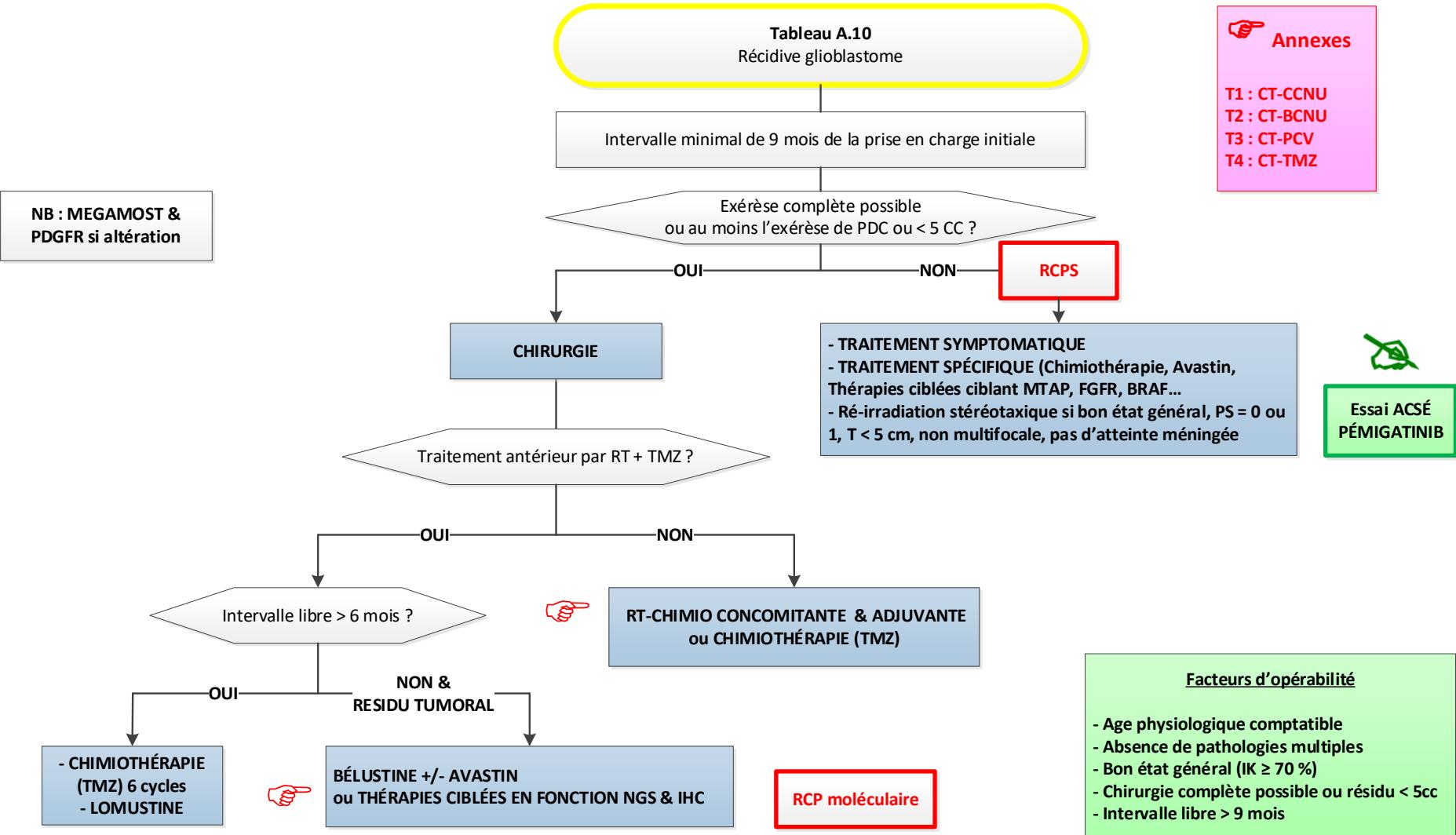
D6 : RPA

Pronostic de la mutation HTERT  
non formel : biblio à surveiller

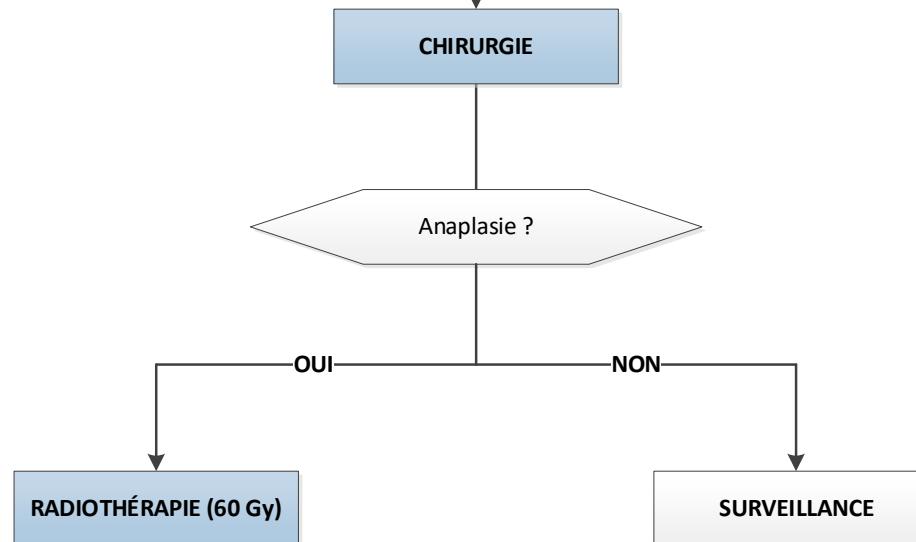


#### Surveillance des glioblastomes

- Examen clinique trimestriel
- IRM cérébrale post-opératoire puis trimestrielle



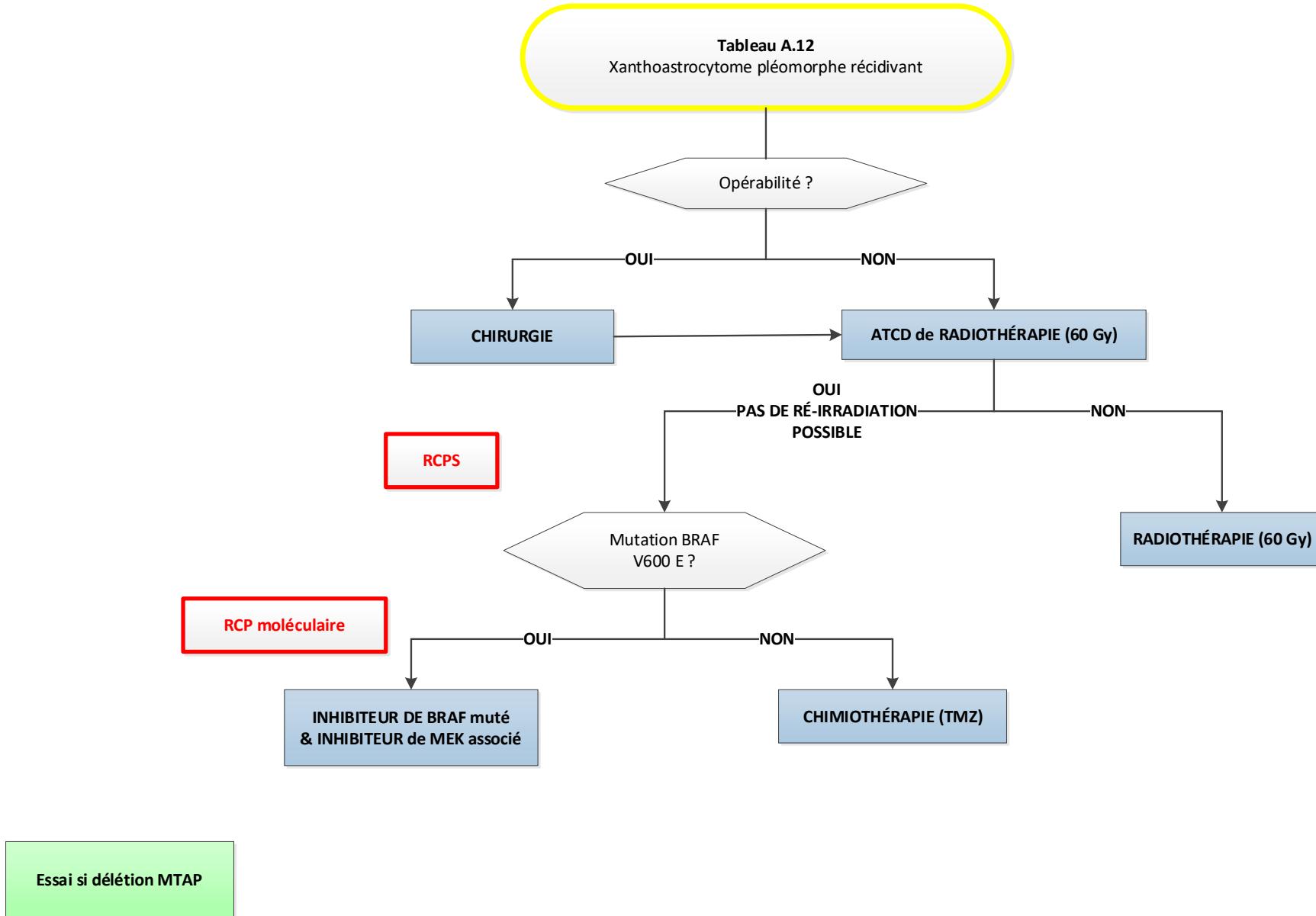
**Tableau A.11**  
Xanthoastrocytome pléomorphe



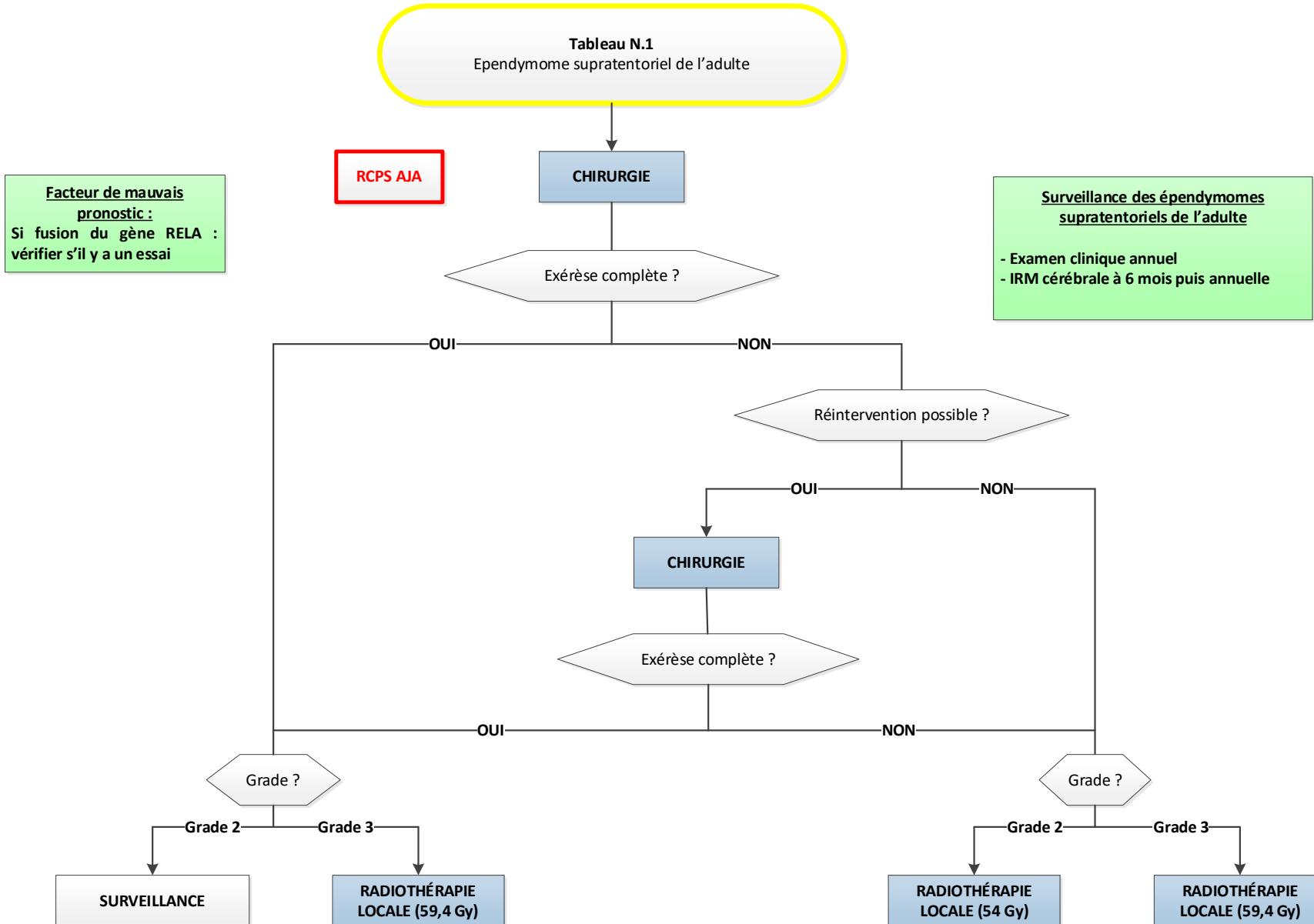
**Surveillance des xanthoastrocytomes pléomorphes**

- Examen clinique annuel
- IRM post-opératoire puis annuelle

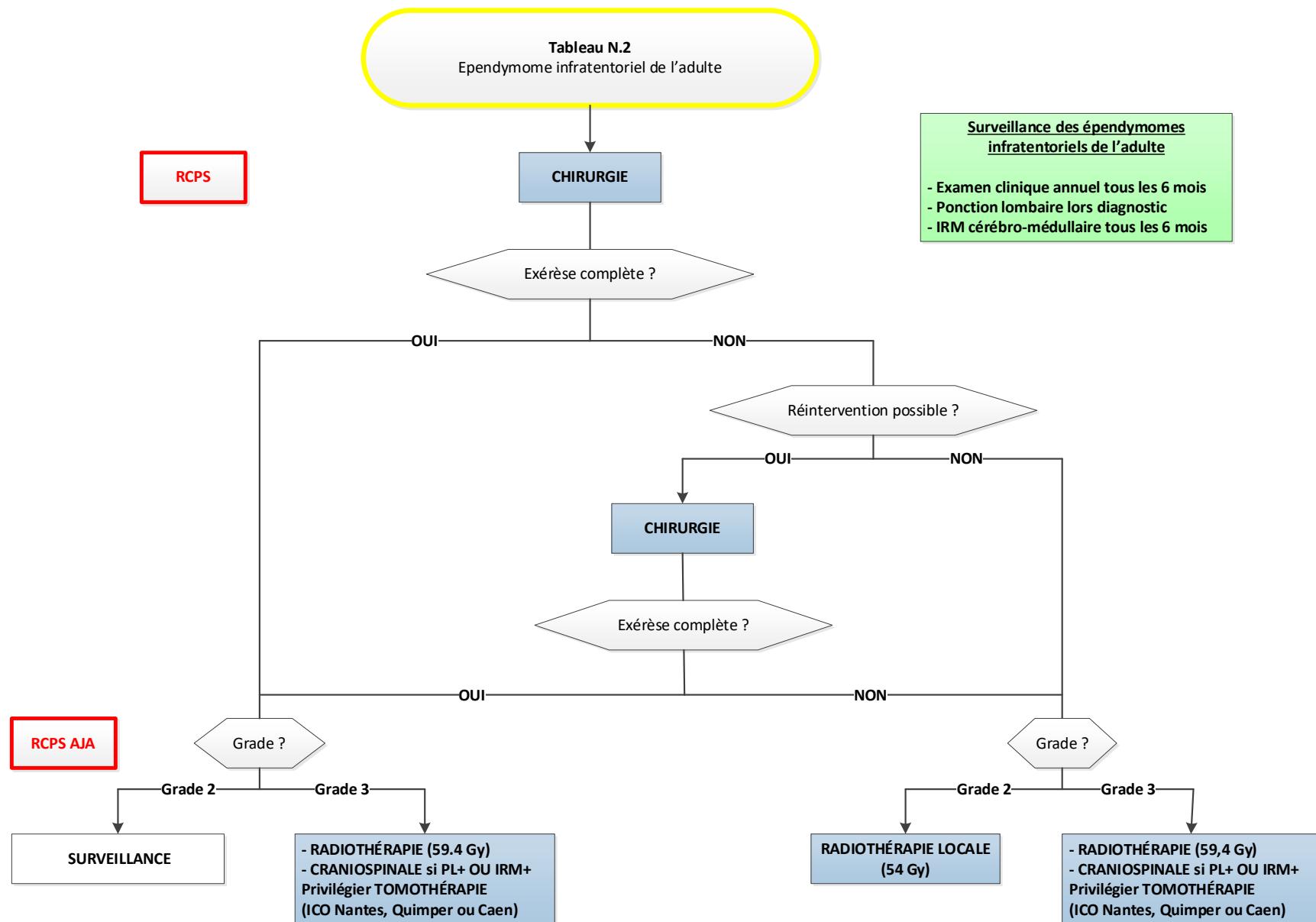
Recherche d'anomalie biologie moléculaire  
BRAF, MTAP, FGFR... pour thérapies ciblées

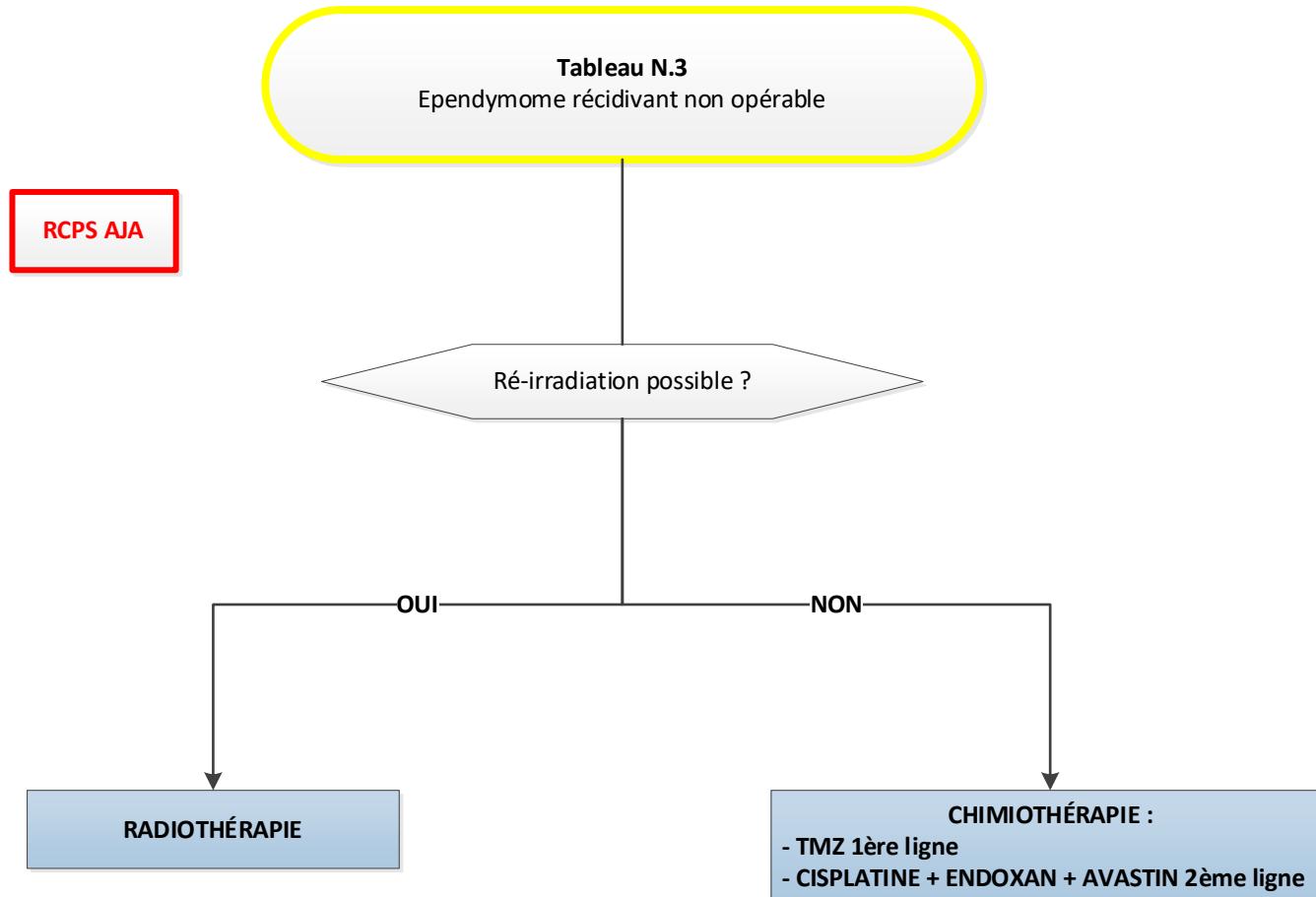


**Tableau N.1**  
Ependymome supratentoriel de l'adulte

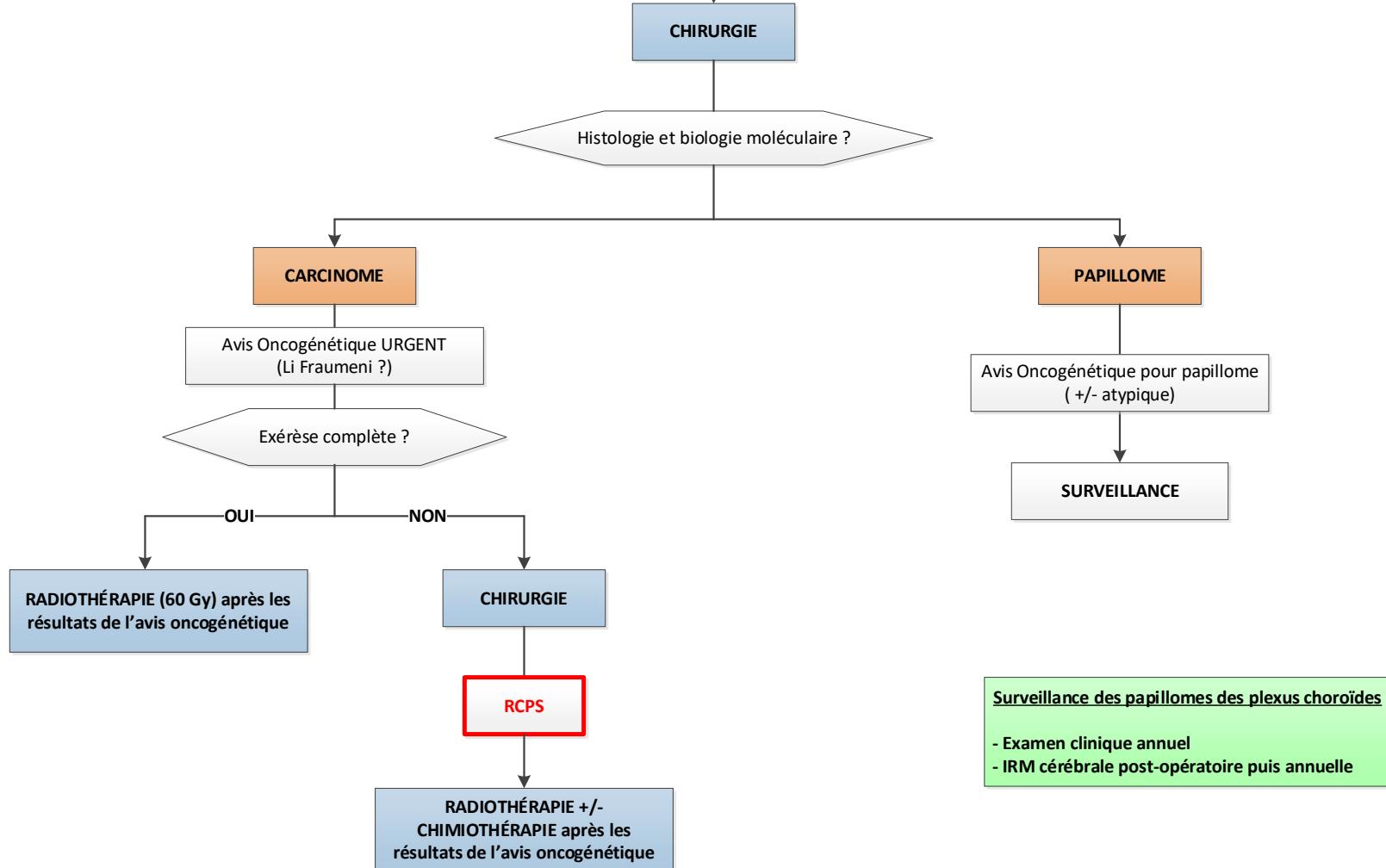


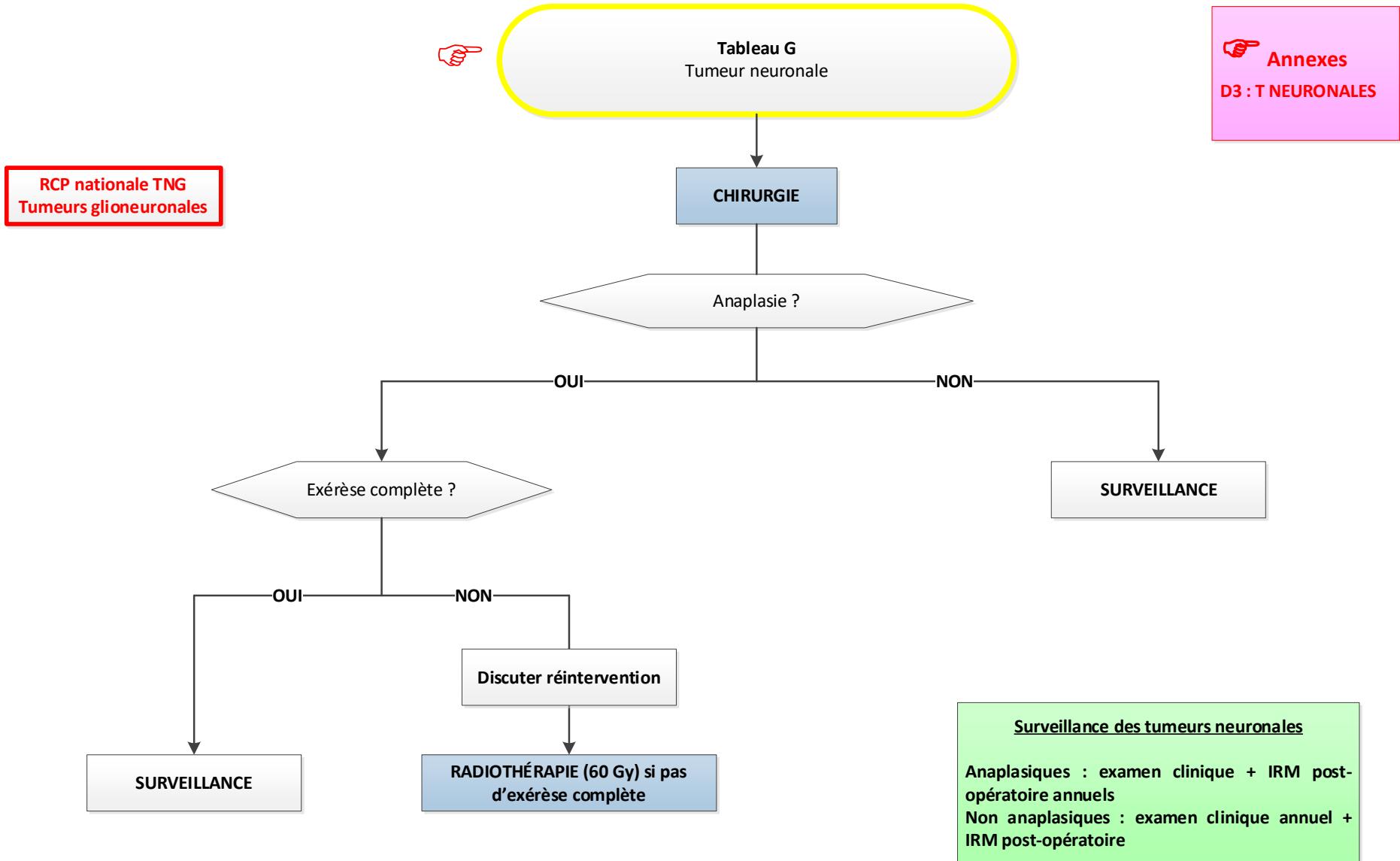
**Tableau N.2**  
Ependymome infratentoriel de l'adulte

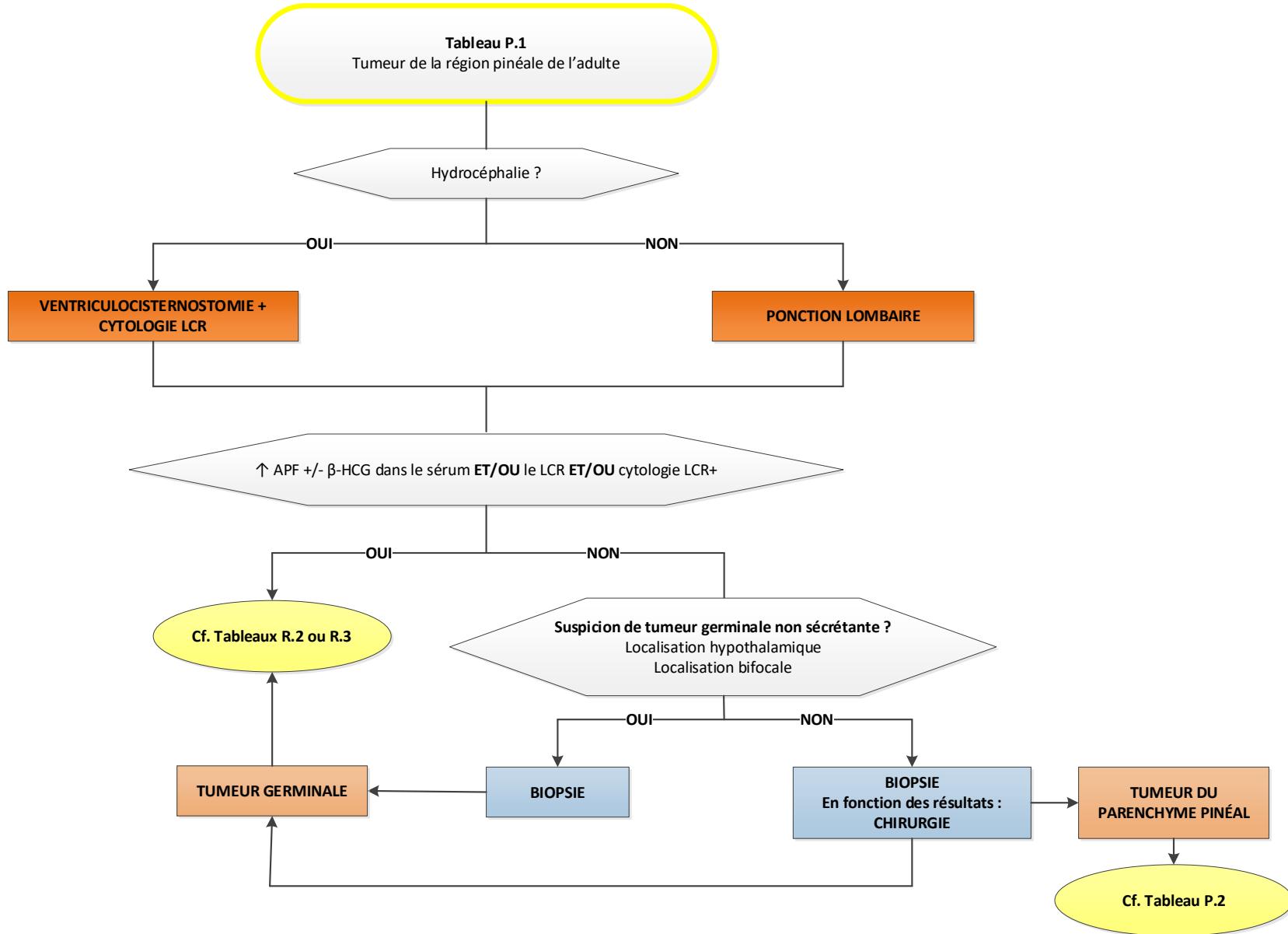




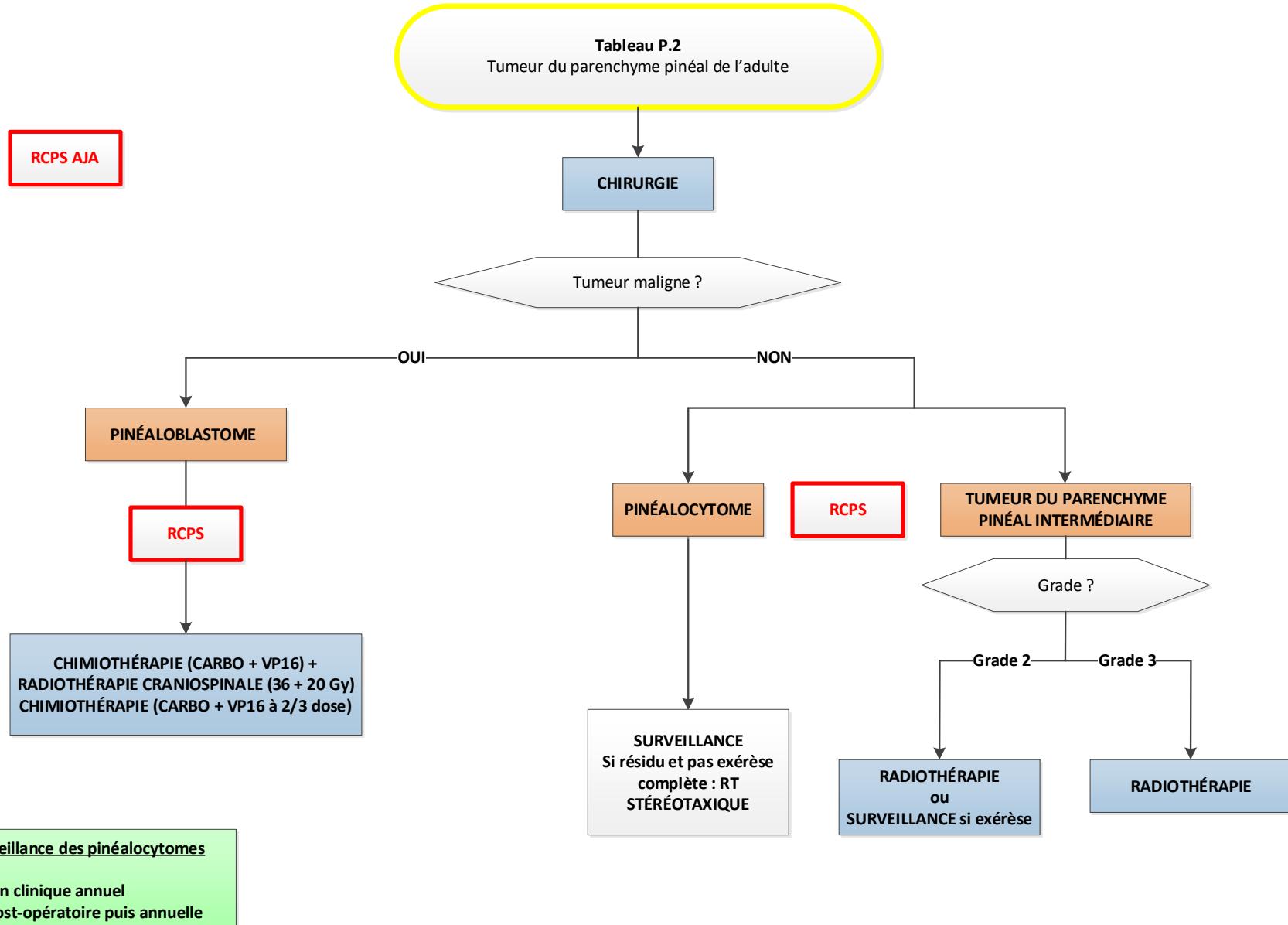
**Tableau D**  
Tumeur des plexus choroïdes

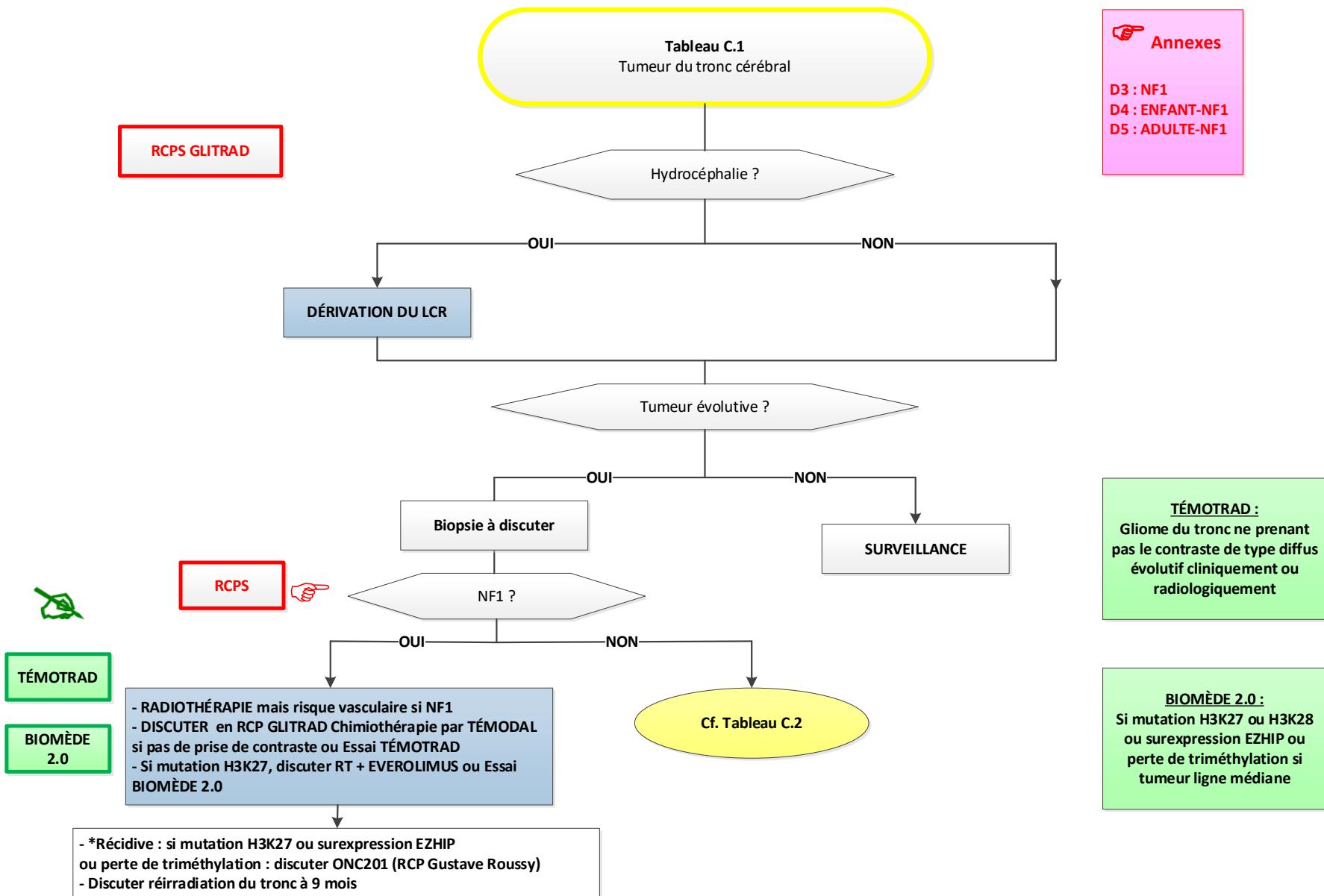






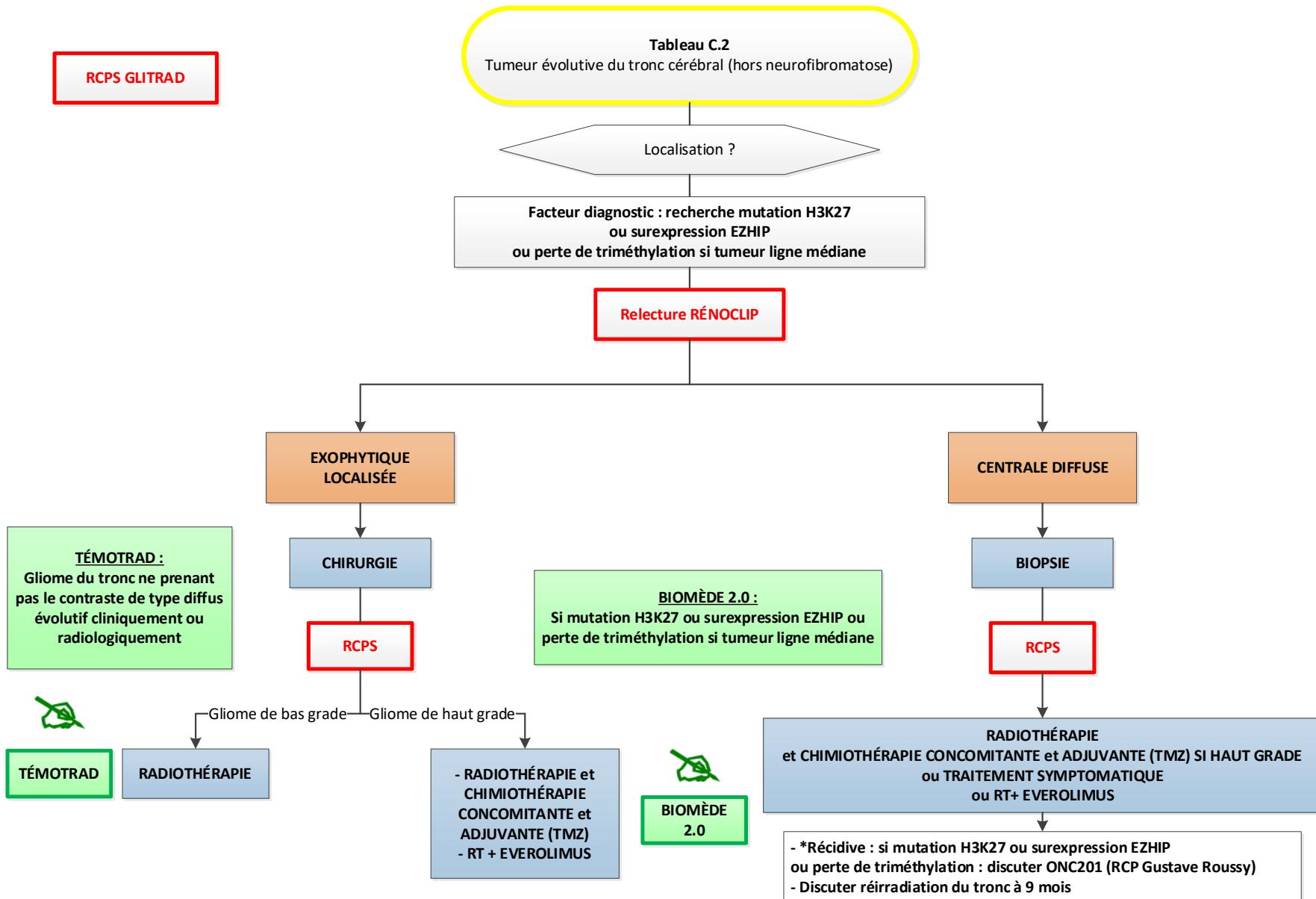
**Tableau P.2**  
Tumeur du parenchyme pinéal de l'adulte

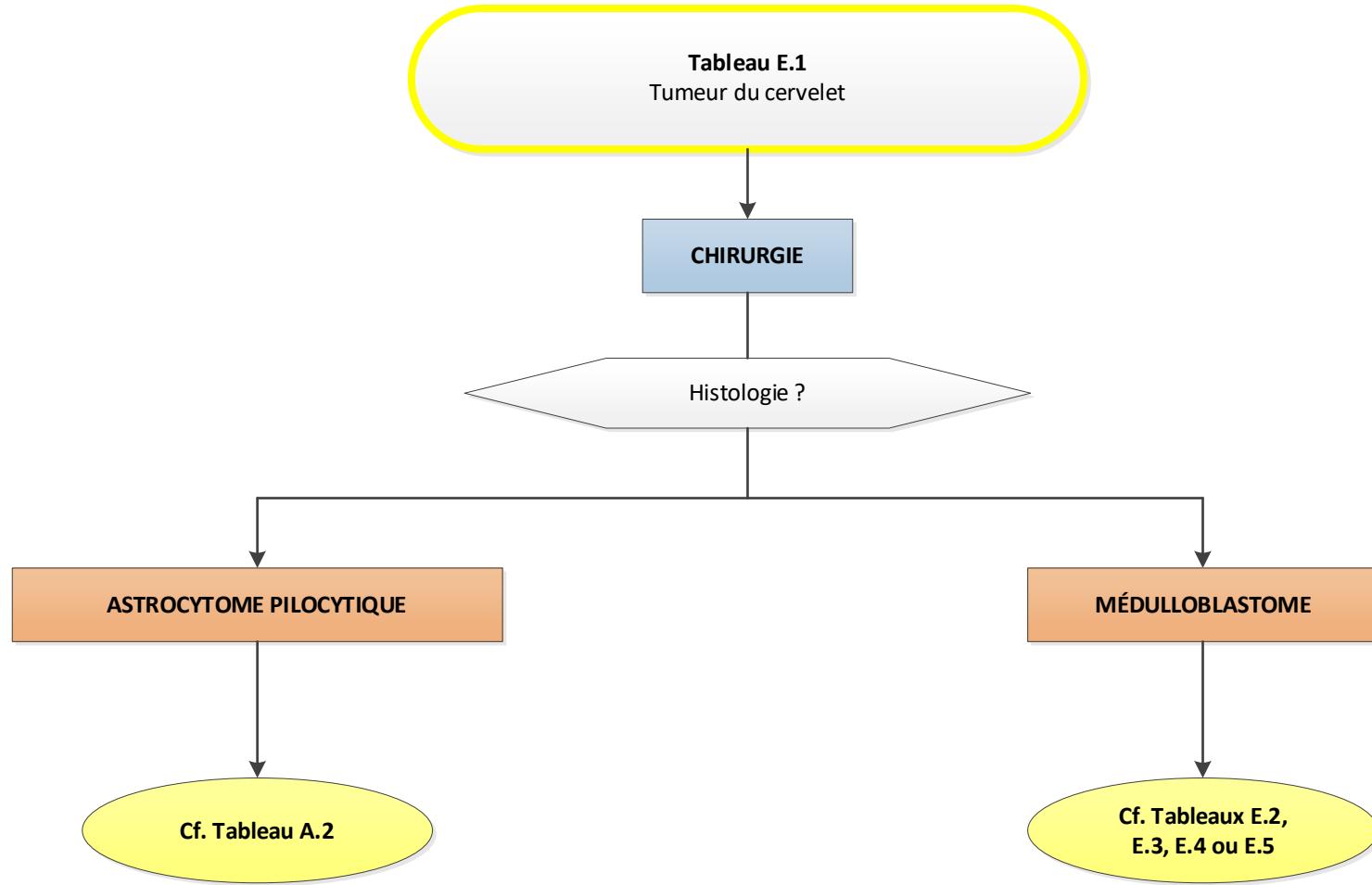




RCPS GLITRAD

Tableau C.2  
Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)





**Risque standard :**

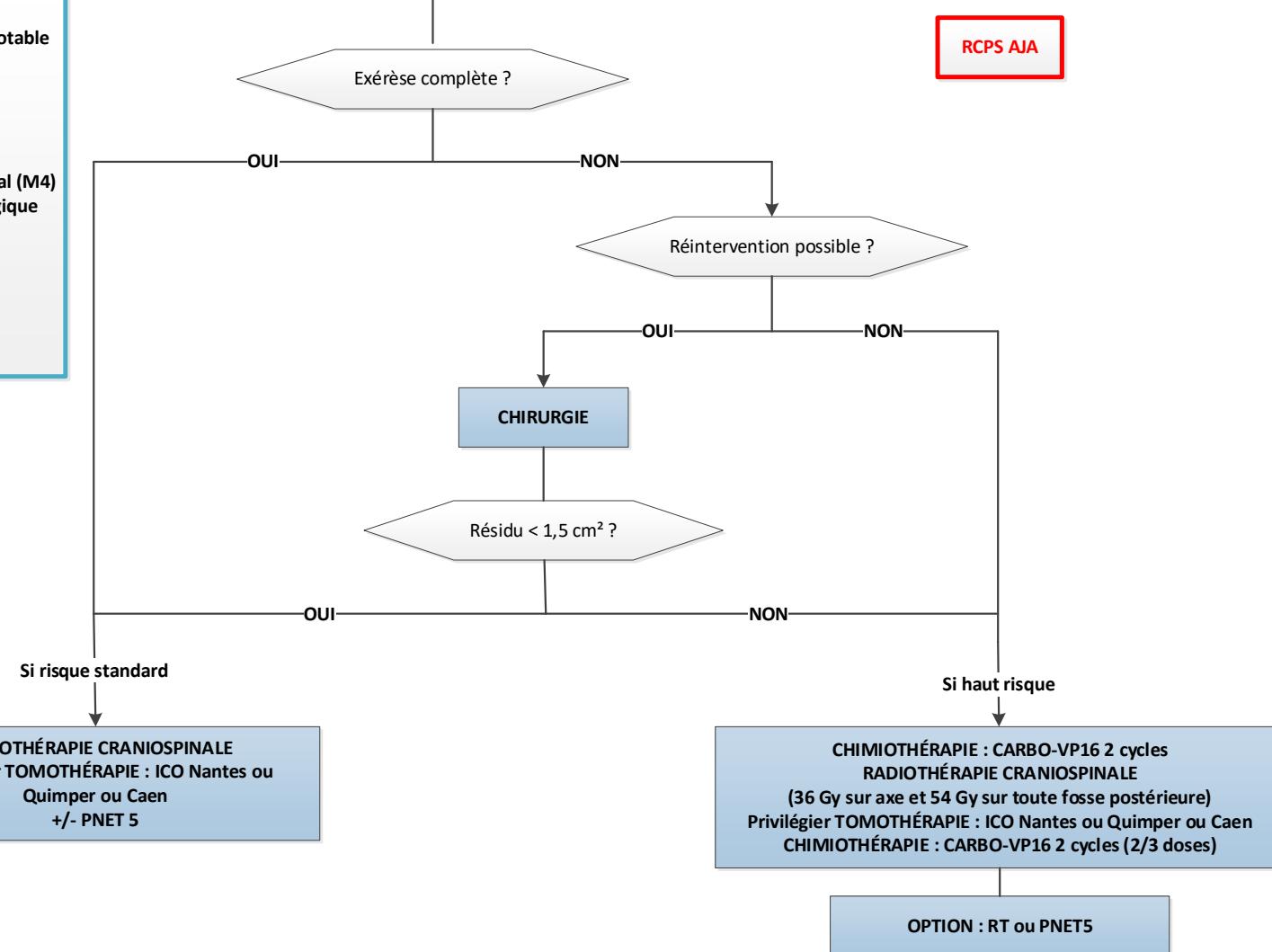
- Absence de résidu post-opératoire notable ( $< 1,5 \text{ cm}^2$ )
- Absence de métastases :
  - sur la cytologie du LCR (M1)
  - sur l'IRM cérébrale (M2)
  - sur l'IRM médullaire (M3)
  - ou en extra-système nerveux central (M4)
- Méduloblastome sans signe histologique d'anaplasie et sans amplification des oncogènes C-MYC et N-MYC

**Haut risque :**  
Tous les autres cas

**RCP MOLÉCULAIRE  
SHH**

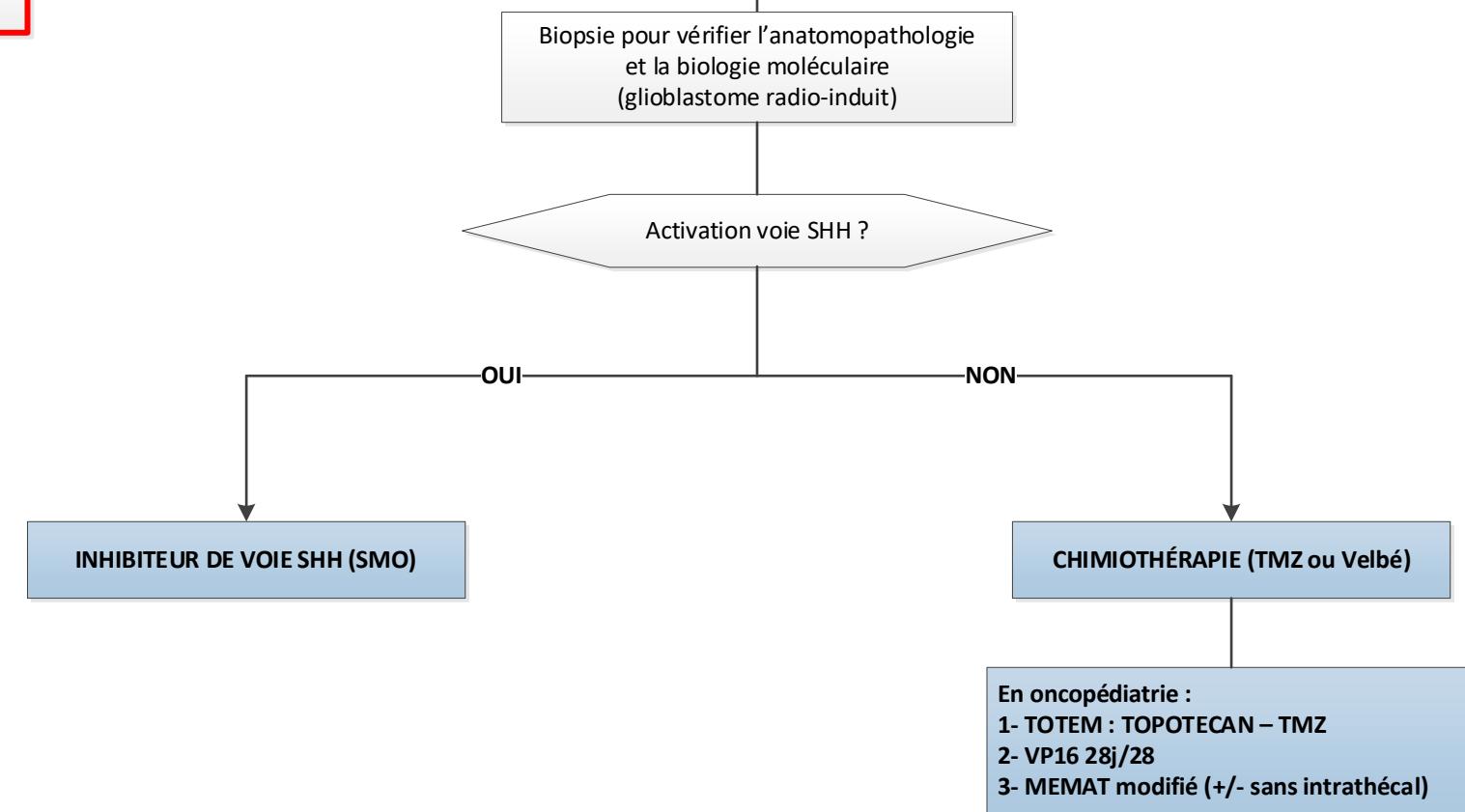
**Tableau E.2**  
Méduloblastome non métastatique de l'adulte

**RCPS AJA**



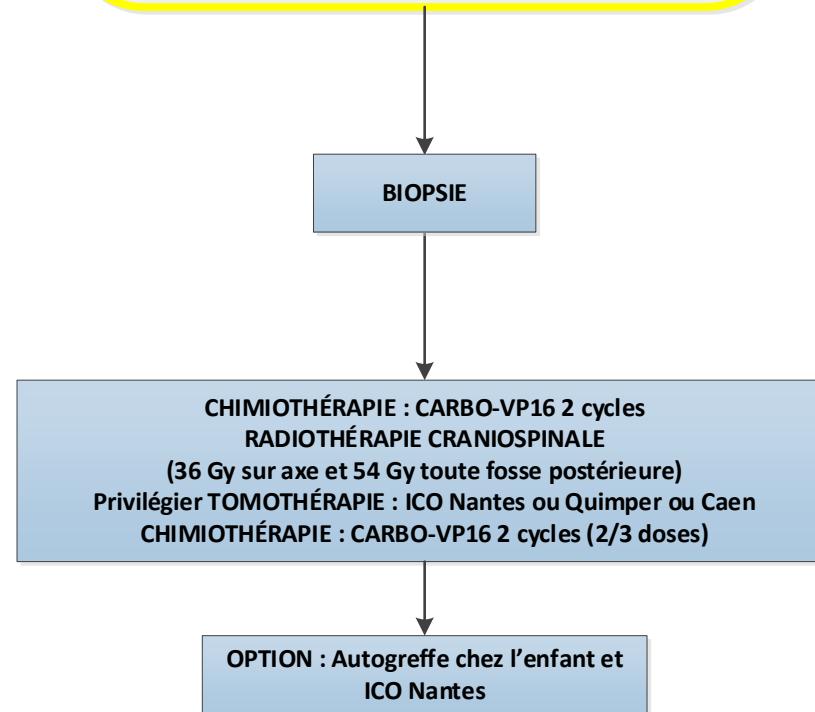
**RCPS AJA**

**Tableau E.3**  
 Médulloblastome récidivant non opérable  
 après radio-chimiothérapie



RCPS AJA

**Tableau E.4**  
Médulloblastome métastatique



☞ Annexes

T.6 : PNET HR+5  
T.7 : PNET 5 MB

Surveillance des médulloblastomes desmoplasiques métastatiques  
- Examen clinique et IRM craniospinale biannuels

## **II AUTRES TUMEURS**

### **G - TUMEURS MENINGEES**

- G.1 Aspect évocateur d'un méningiome bénin [WHO = 1]
- G.2 Méningiome atypique [WHO = 2]
- G.3 Méningiome malin [WHO = 3]
- G.4 Suspicion d'hémangiopéricytome

### **H - TUMEURS HYPOPHYSAIRES**

### **L - LYMPHOMES PRIMITIFS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

- L.1 Diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central
- L.2 Lymphome primitif du système nerveux central

### **R - TUMEURS GERMINALES**

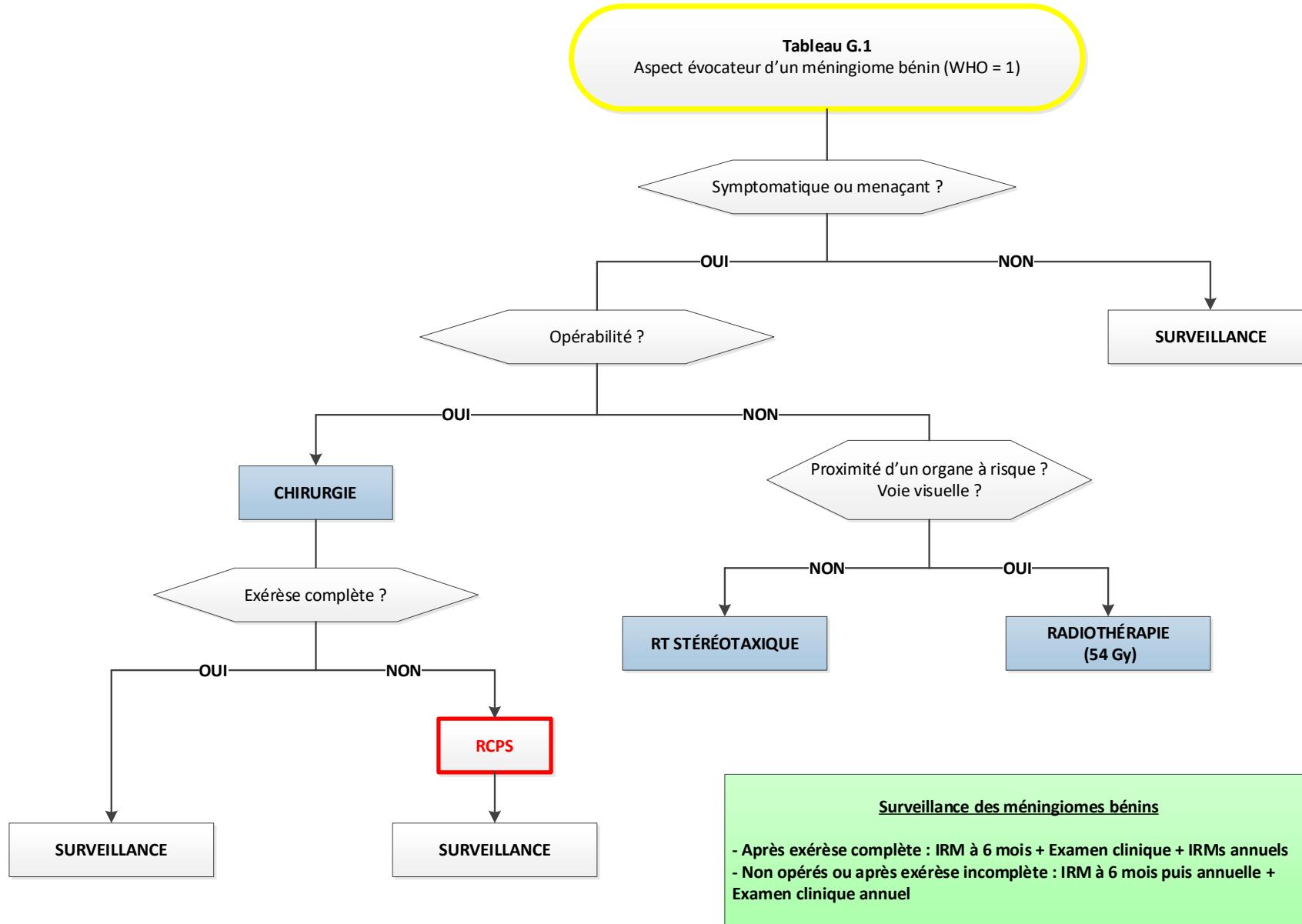
- R.1 Suspicion de tumeur germinale
- R.2 Germinome pur de l'adulte
- R.3 Tumeur germinale non séminomateuse de l'adulte

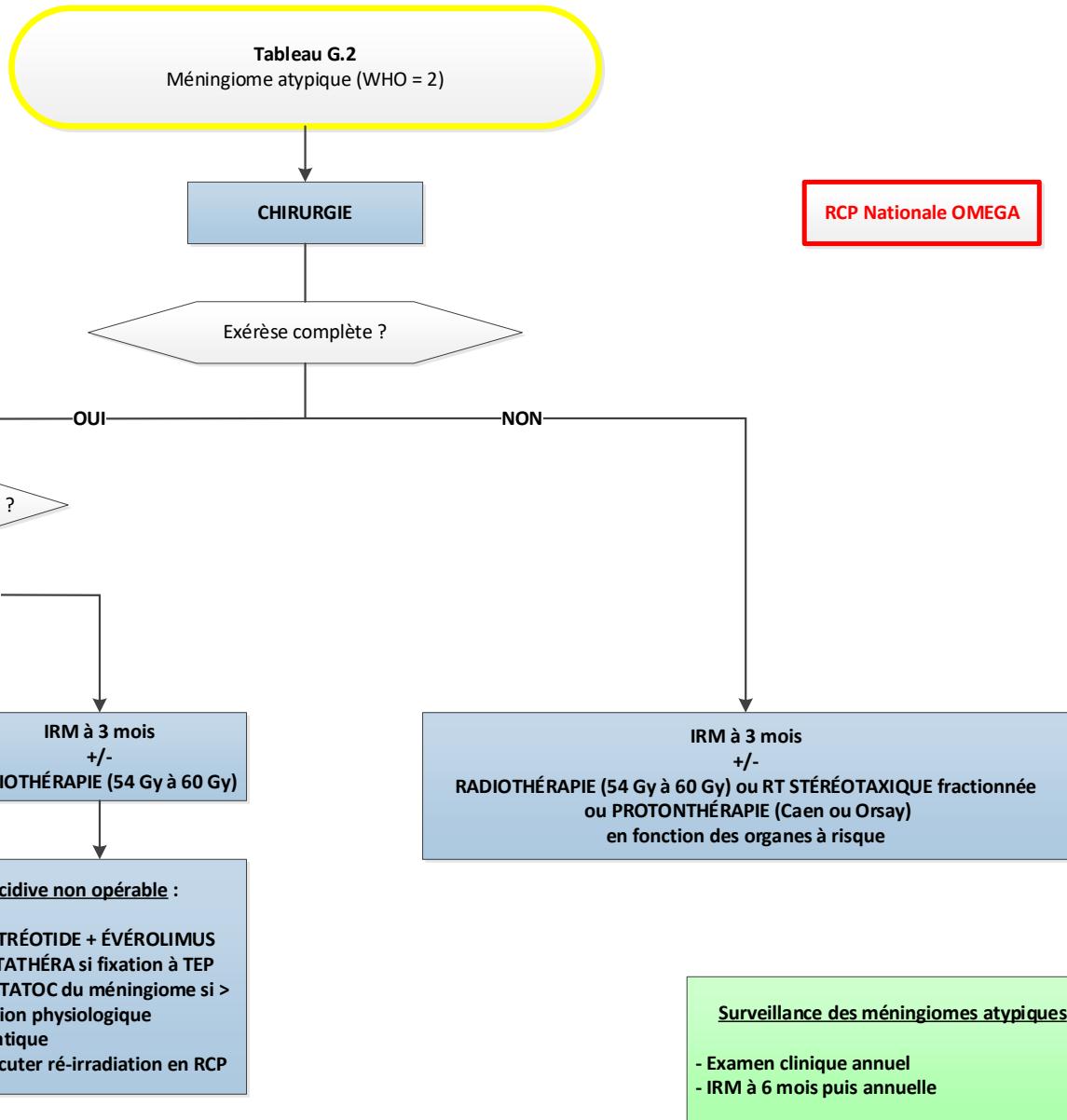
### **M - TUMEURS METASTATIQUES**

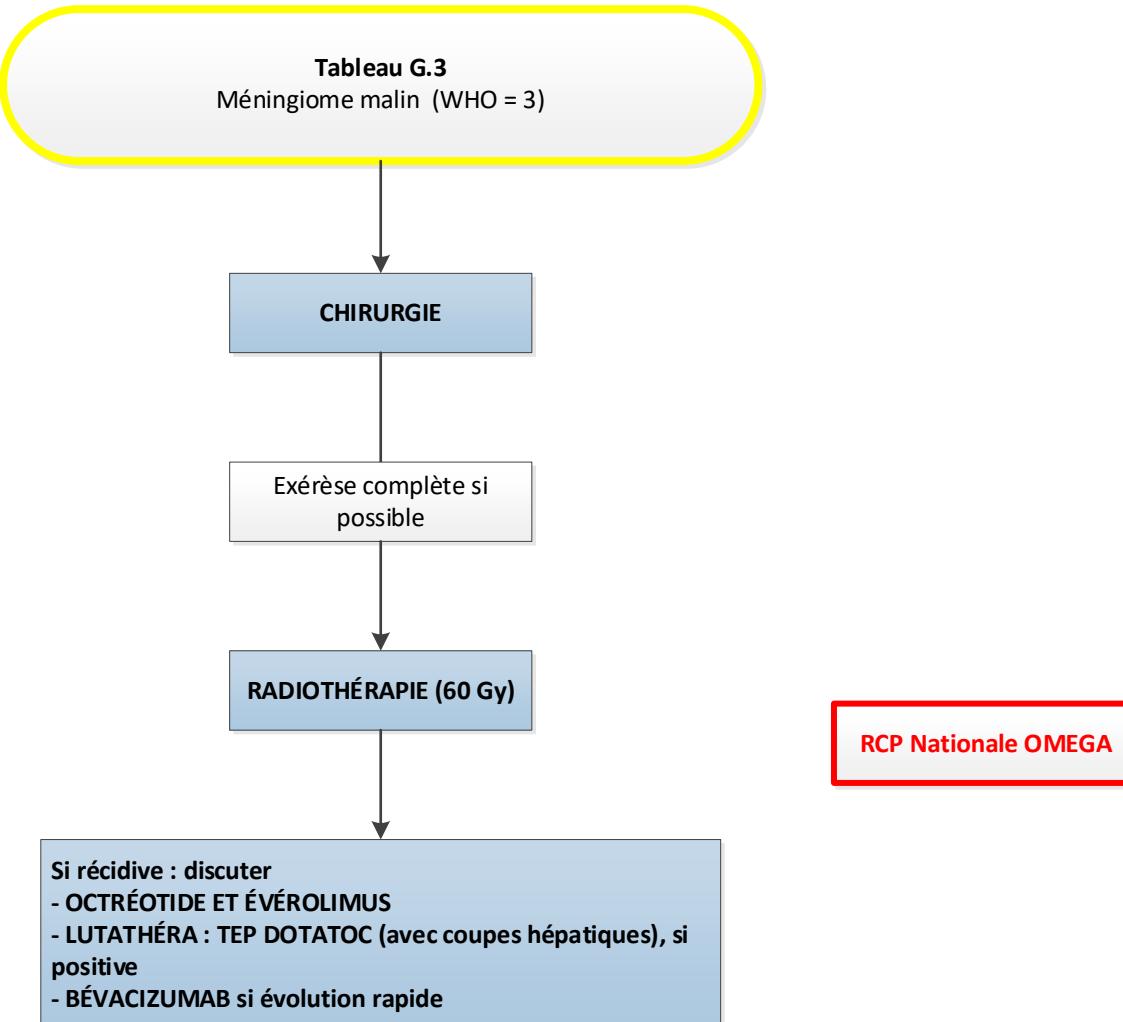
- M.1 Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
- M.2 Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
- M.3 Métastase(s) cérébrale(s) multiples d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
- M.4 Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu
- M.5 Traitement des métastases cérébrales d'un mélanome
- M.6 Métastase(s) rachidienne(s)

### **S - SCHWANNOMES**

- S.1 Schwannome du VIII







Essai LUMEN  
(Brest)

**Tableau G.4**  
Suspicion d'hémangiopéryctome

**Suspicion d'hémangiopéryctome**

- Adulte jeune
- Base d'implantation large
- Prise de contraste intense
- Aspect « Tirebouchonné » des vaisseaux

RCPS

CHIRURGIE

Bas grade ?

NON

OUI

RADIOOTHÉRAPIE (60 Gy)

Exérèse large ?

SURVEILLANCE

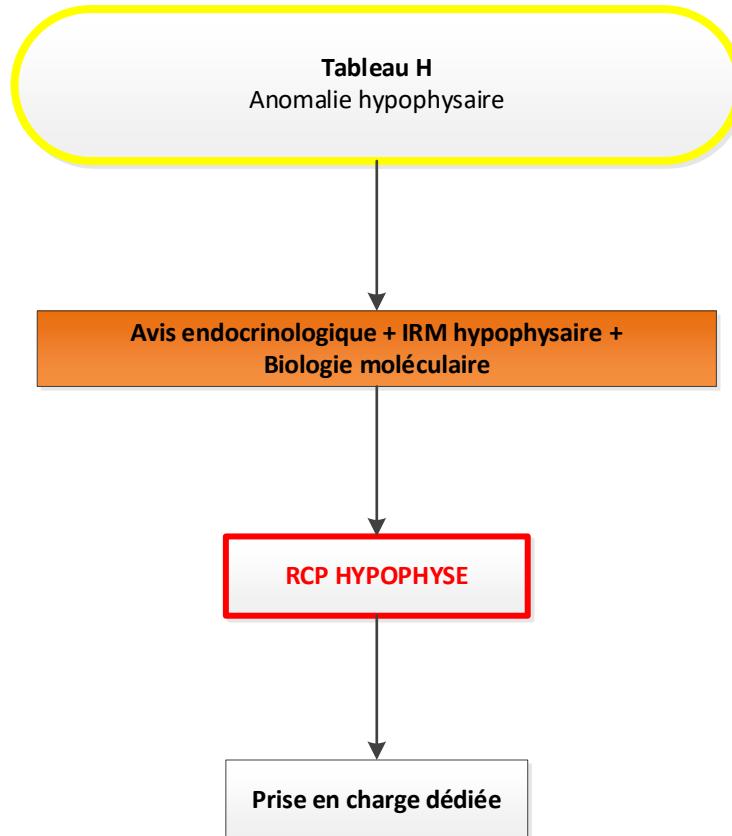
RCPS

RADIOOTHÉRAPIE (50 Gy)

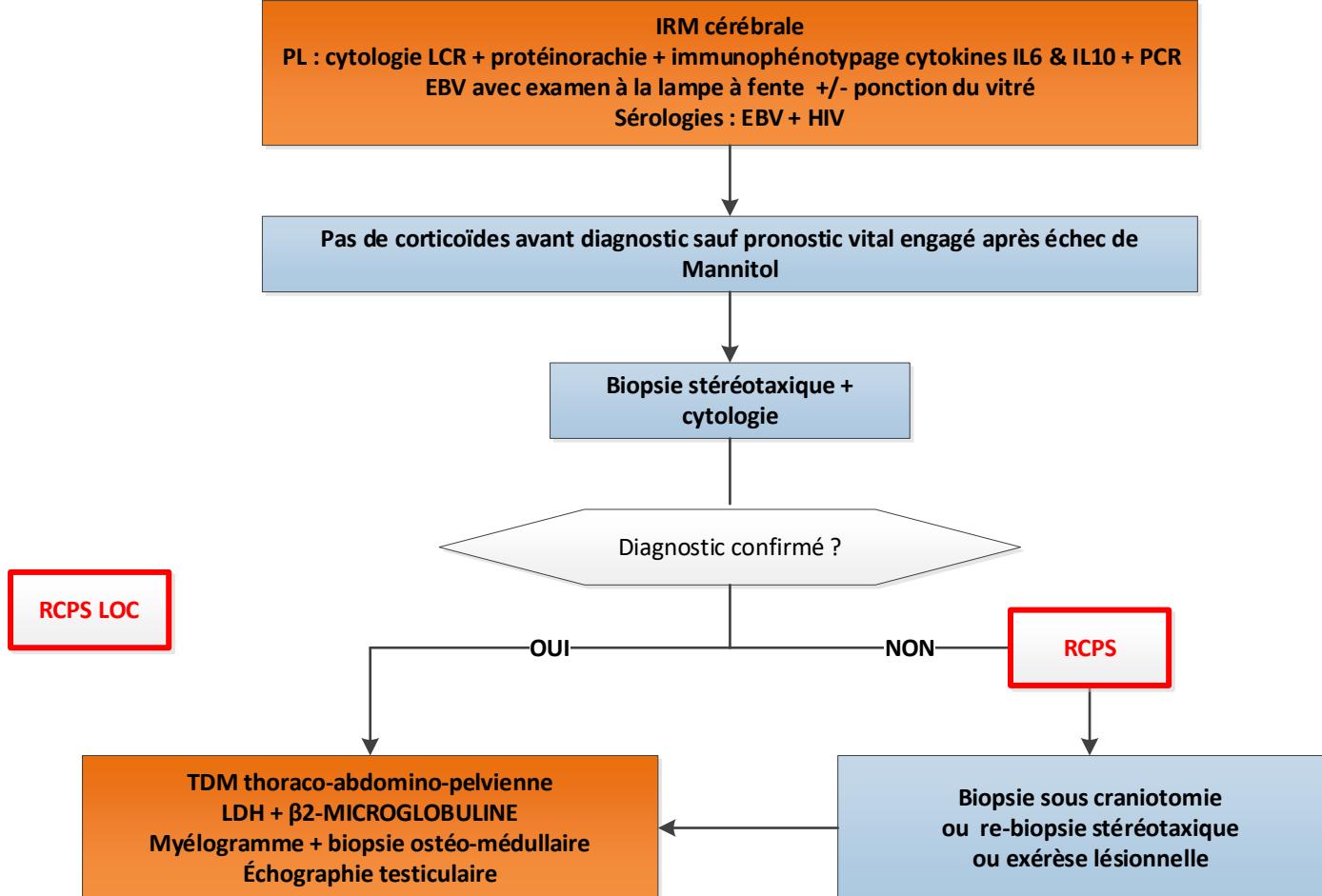
**Surveillance des hémangiopéryctomes de bas grade**

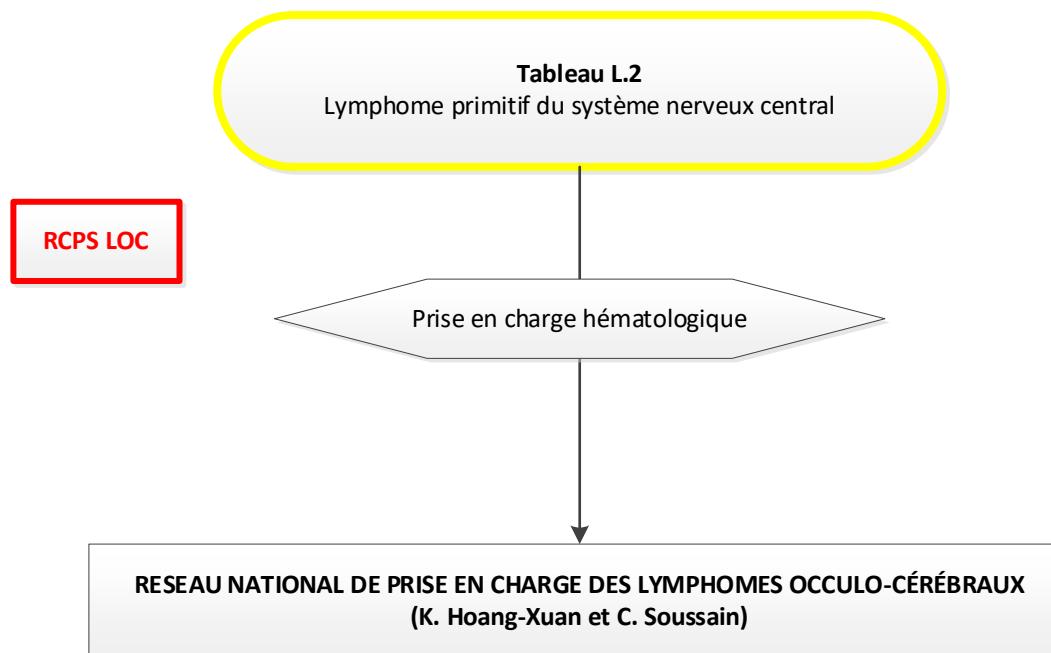
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- Risque métastases +++ : TDM TAP au diagnostic puis un examen par an

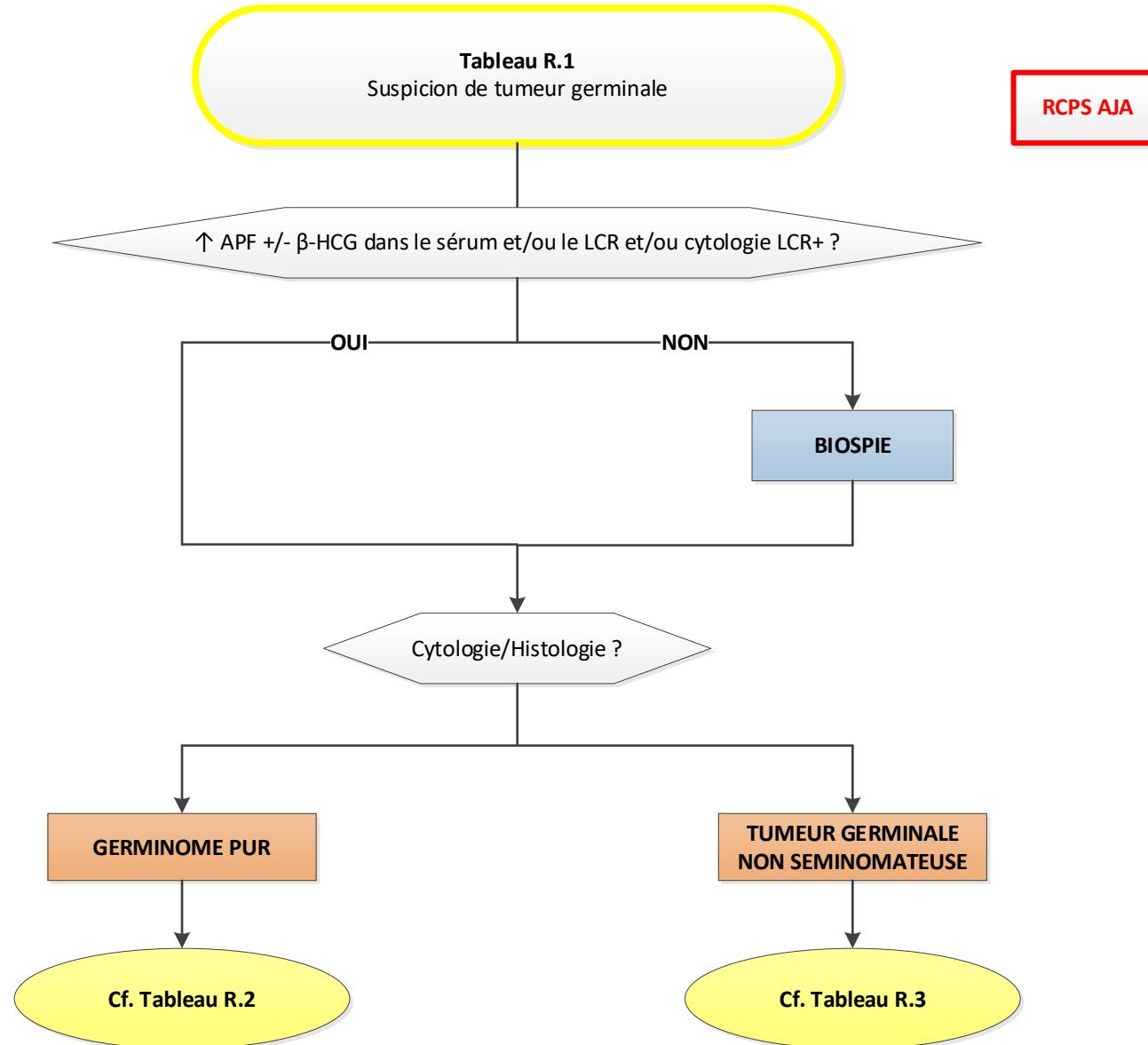
- RADIOTHÉRAPIE
- Si récidive : discuter traitement antiangiogénique (PAZOPANIB ou TÉMOZOLOMIDE + BÉVACIZUMAB)



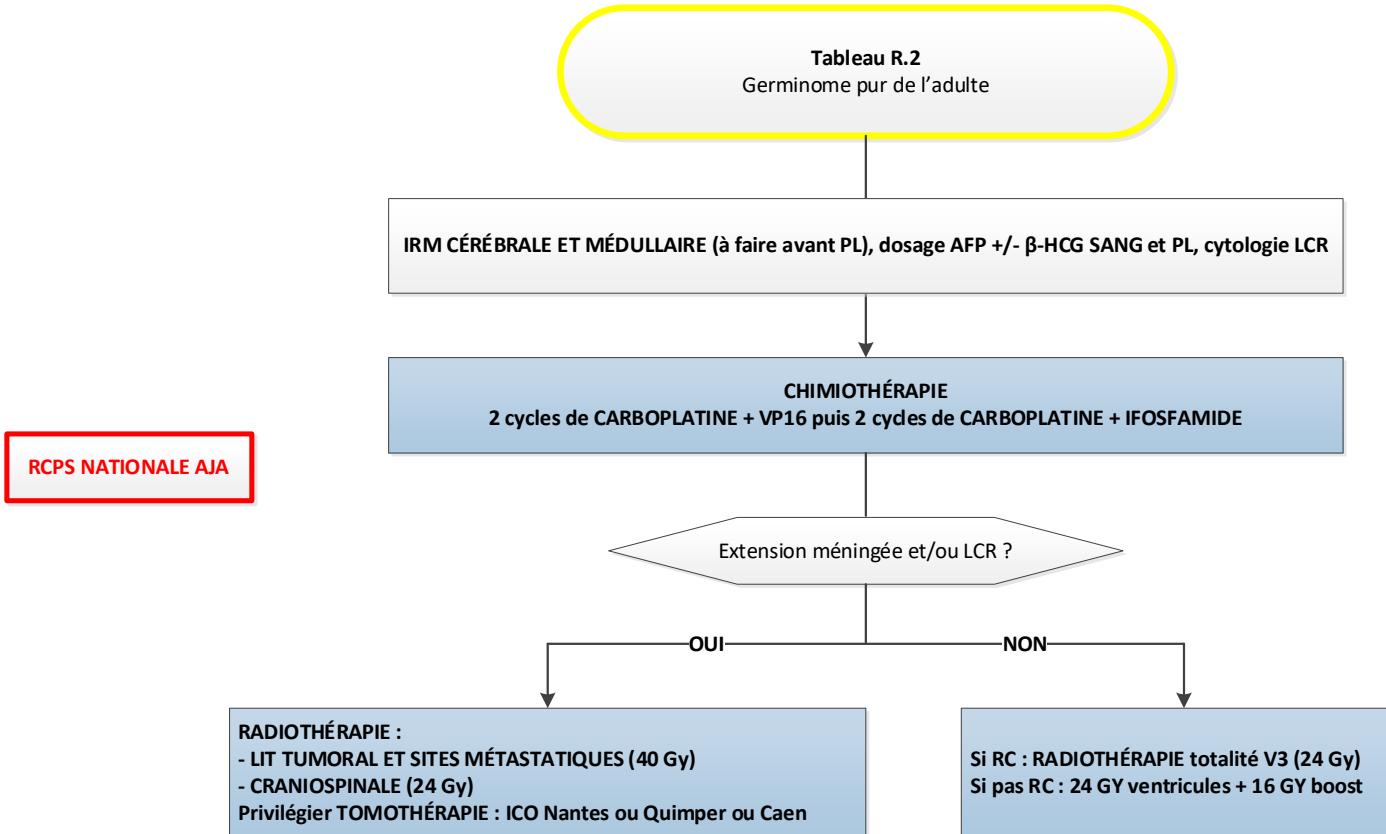
**Tableau L.1**  
Diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central







**Tableau R.2**  
Germinome pur de l'adulte

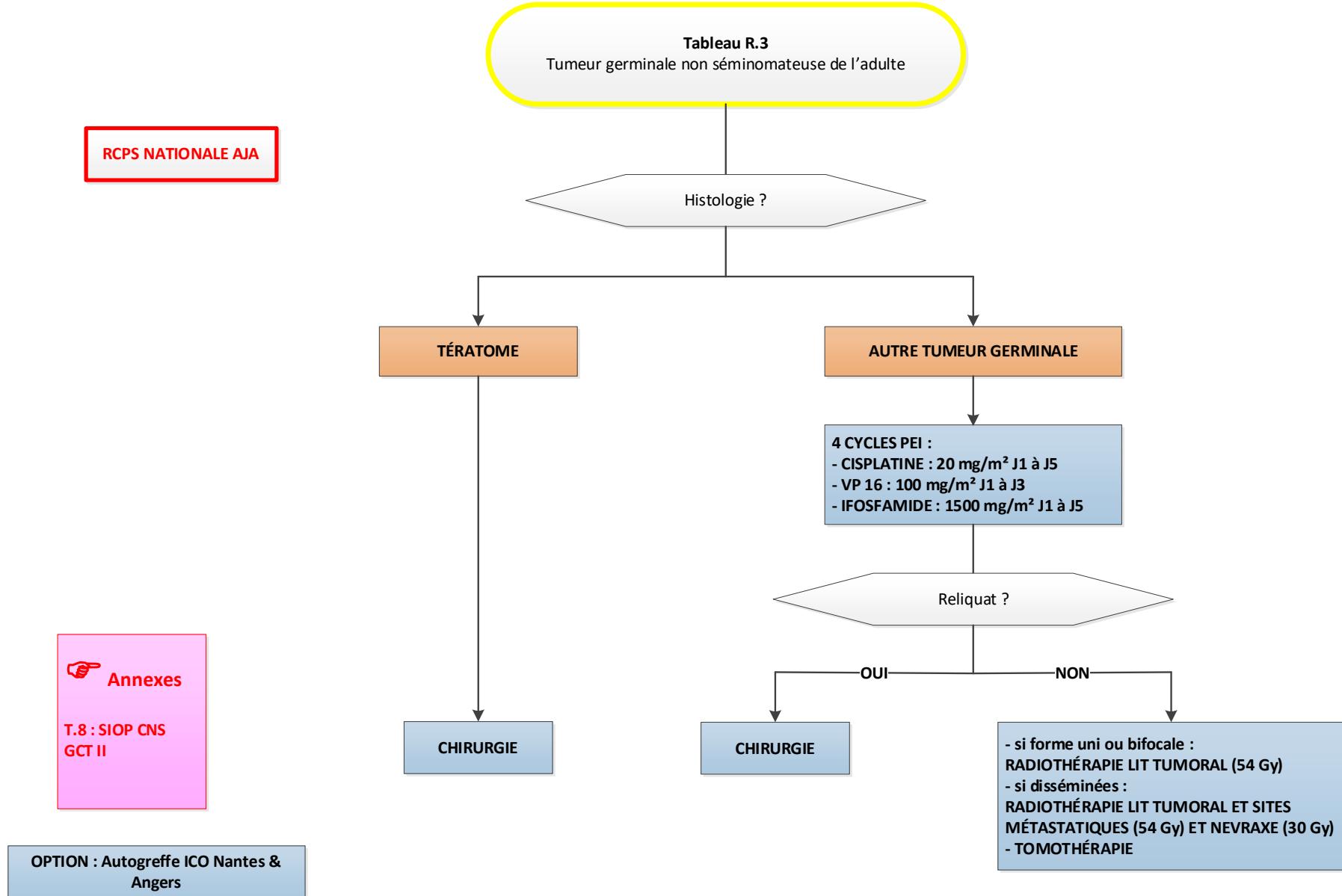


**Annexes**

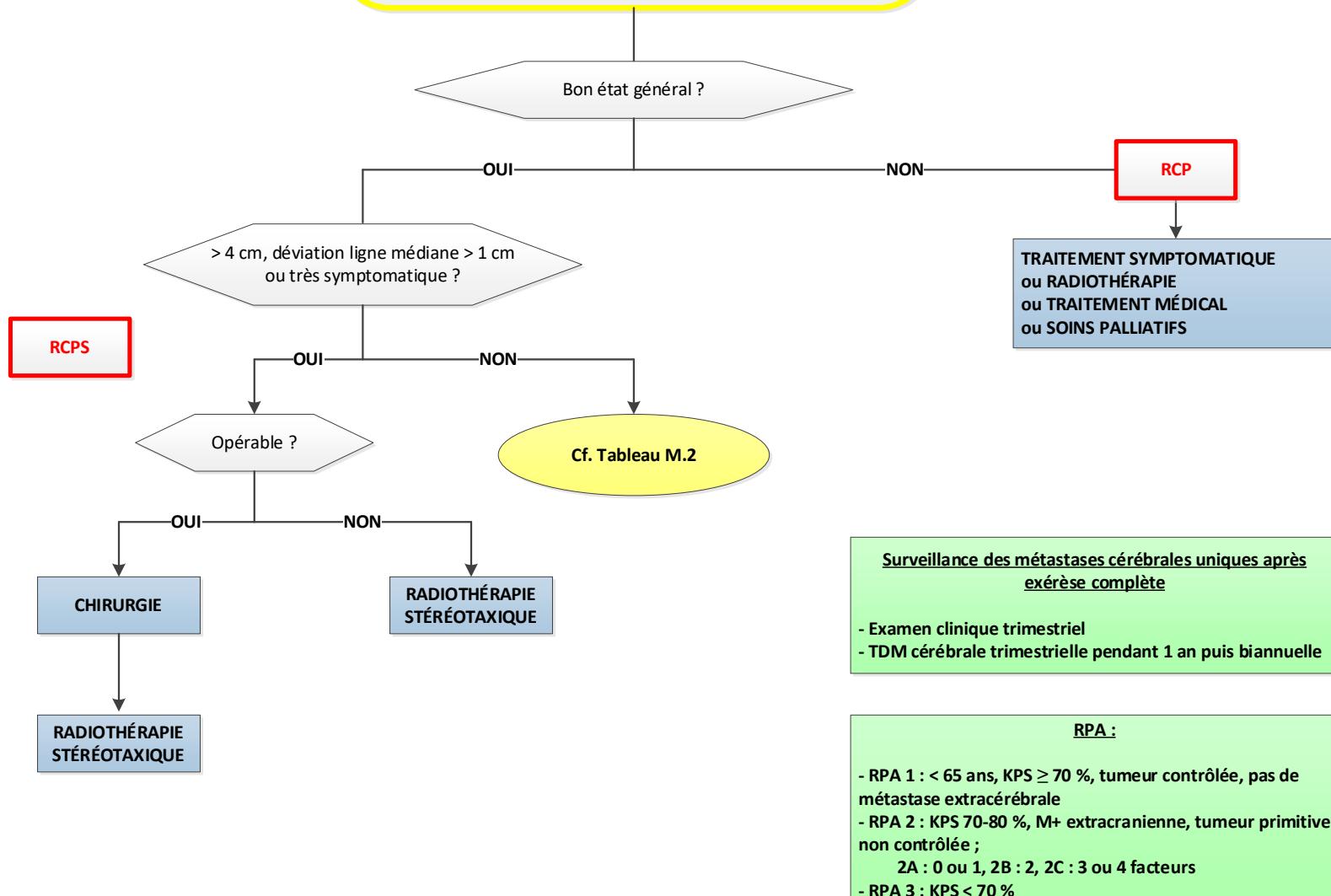
T.8 : SIOP CNS  
GCT II

Surveillance des germinomes

- Examen clinique tous les 4 mois la 1<sup>ère</sup> année puis semestriel pendant 1 an puis annuel
- +/- Examen endocrinien annuel si localisation hypothalamo-hypophysaire ou pineale chez un enfant/adolescent
- +/- Examen ophtalmologique annuel si troubles visuels initiaux
- Audiogramme et bilan sanguin et urinaire tous les 5 ans
- IRM craniospinale tous les 4 mois la 1<sup>ère</sup> année, puis semestrielle pendant 1 an puis annuelle

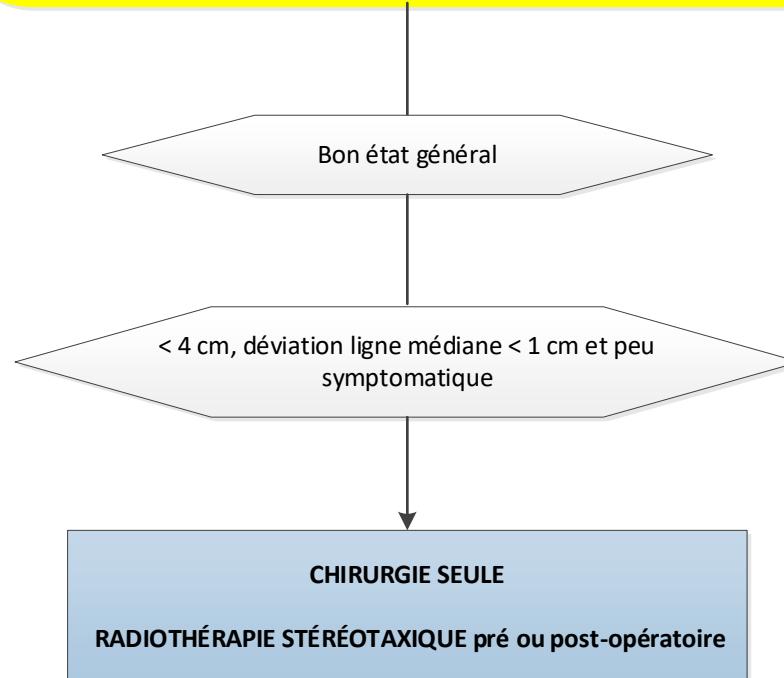


**Tableau M.1**  
Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu  
(hors mélanome et poumon à petites cellules)

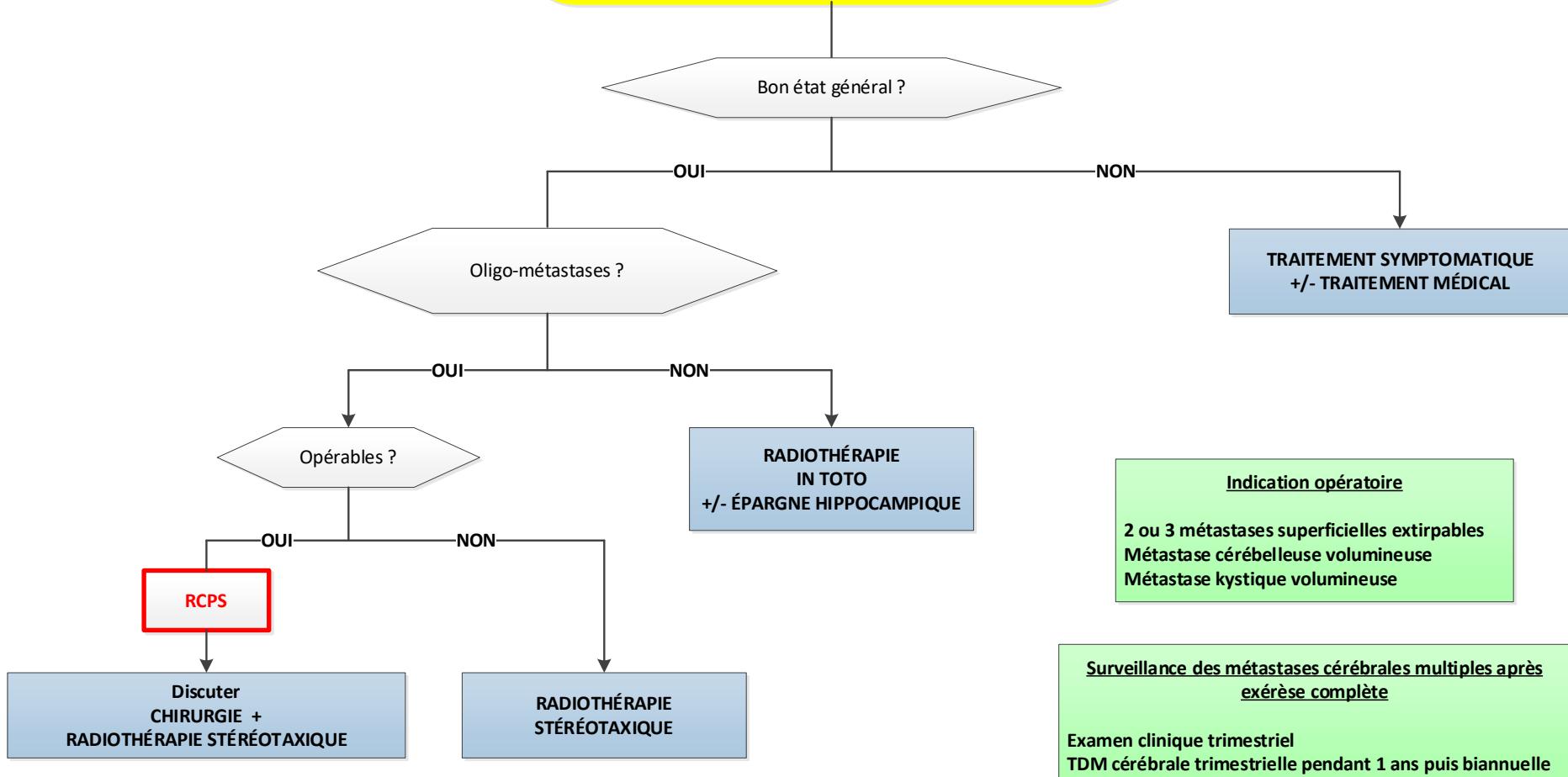


**Tableau M.2**

Méタstase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu  
(hors mélanome et poumon à petites cellules)

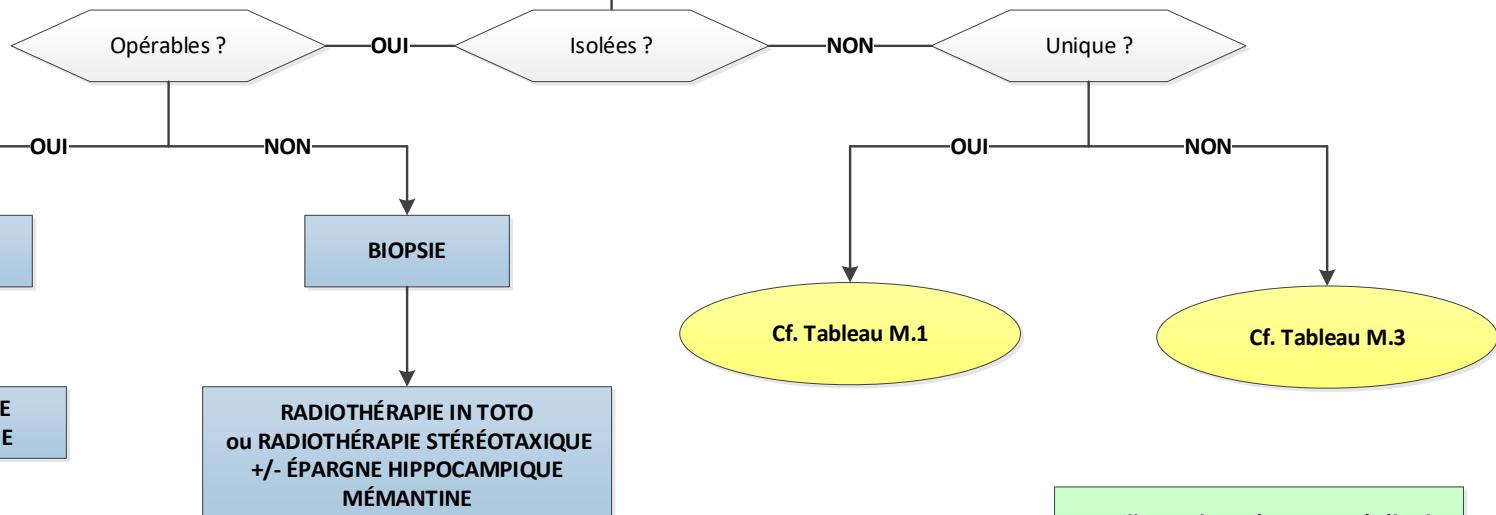


**Tableau M.3**  
Méタstases cérébrales multiples d'un cancer de site primitif connu  
(hors mélanome et poumon à petites cellules)



**Tableau M.4**  
Méタstase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu

**Examen clinique complet**  
**TDM thoraco-abdomino-pelvienne**  
**FEMME : mammographie + α-FP + β-HCG**  
**HOMME : PSA + α-FP + β-HCG**



**Surveillance des métastases cérébrales de site primitif inconnu**

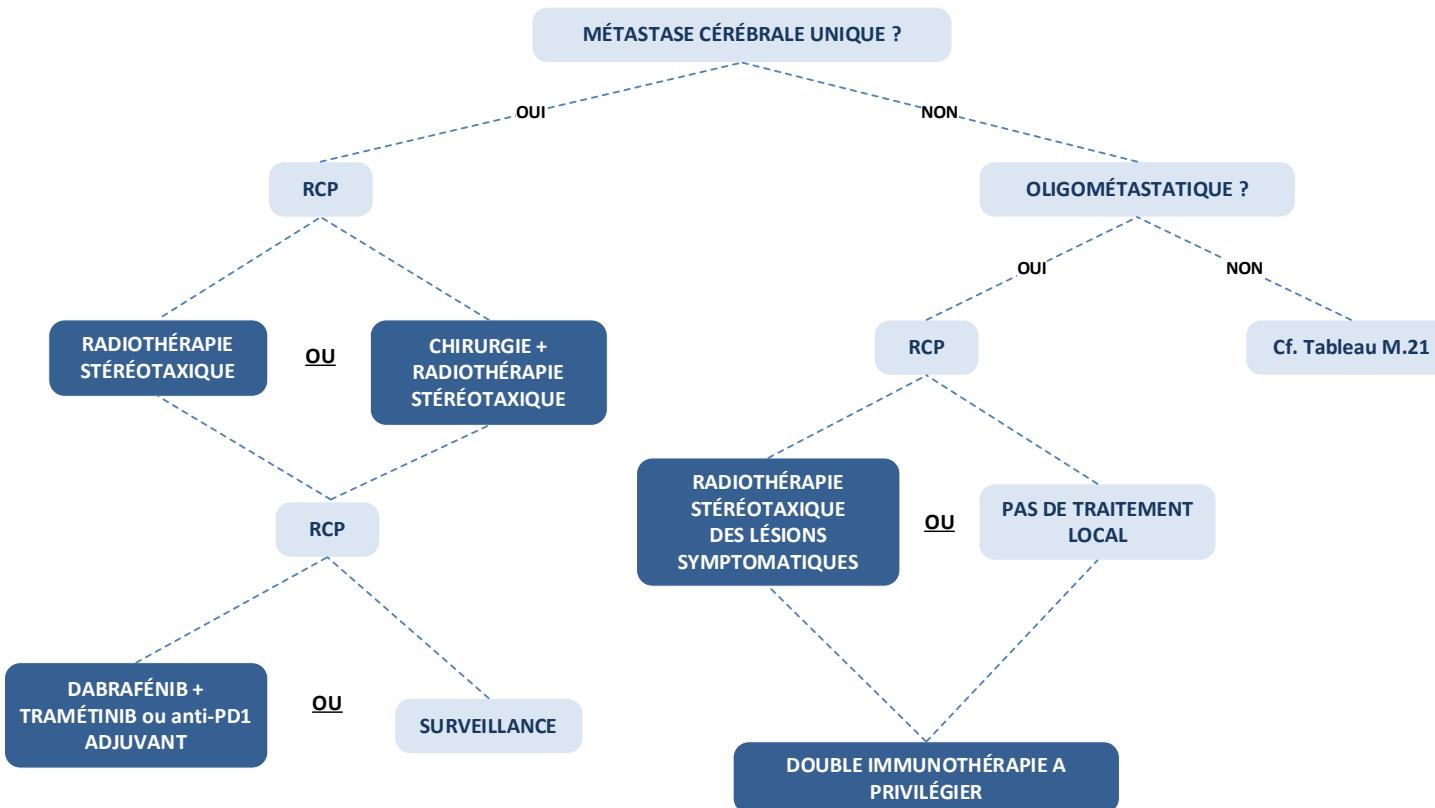
- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestrielle pendant 1 an puis biannuelle

**Tableau M.5**

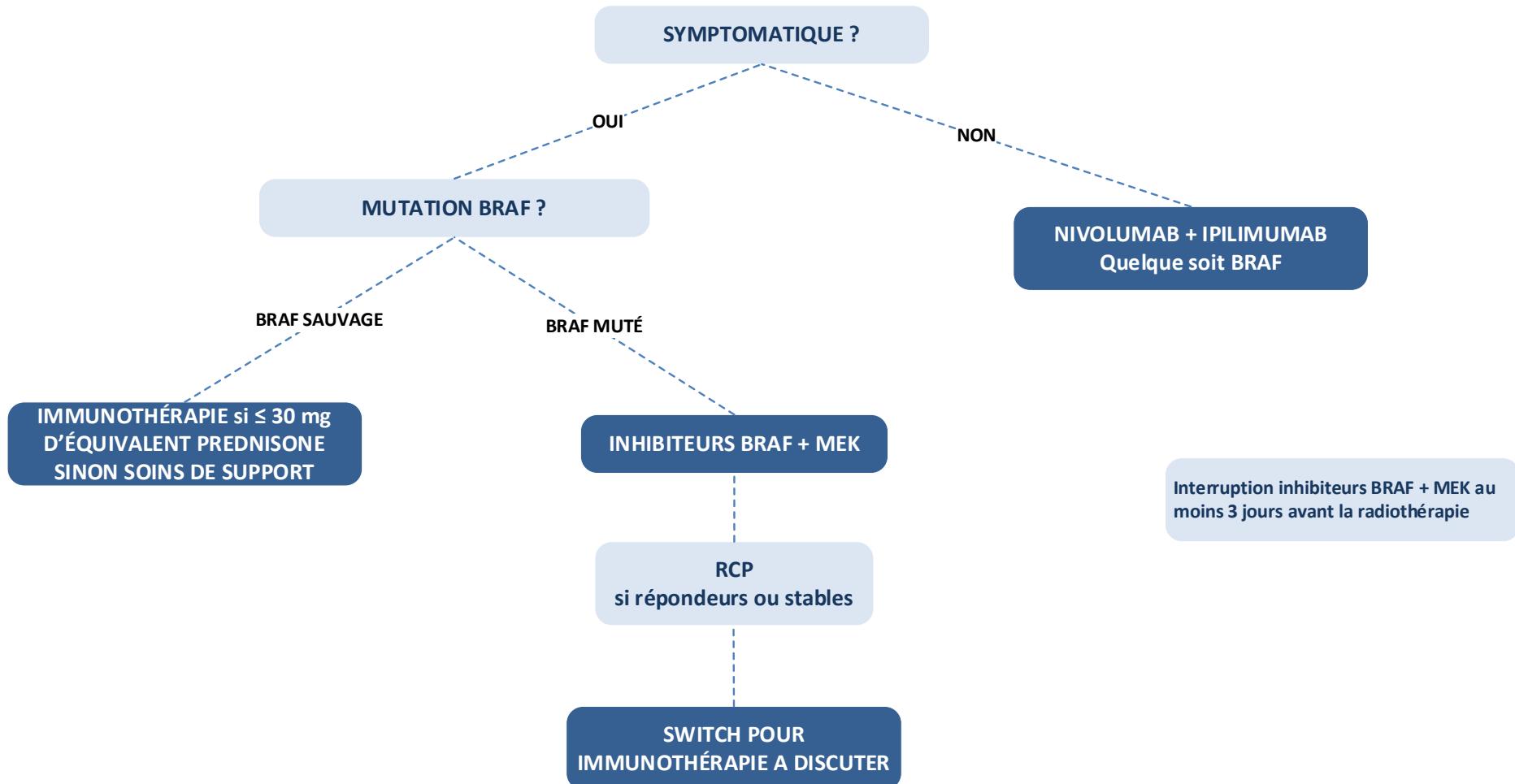
Traitement des métastases cérébrales d'un mélanome  
 (Extrait du thésaurus GROUM)

**TRAITEMENT LOCAL D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES SANS ATTEINTE EXTRACÉRÉBRALE**

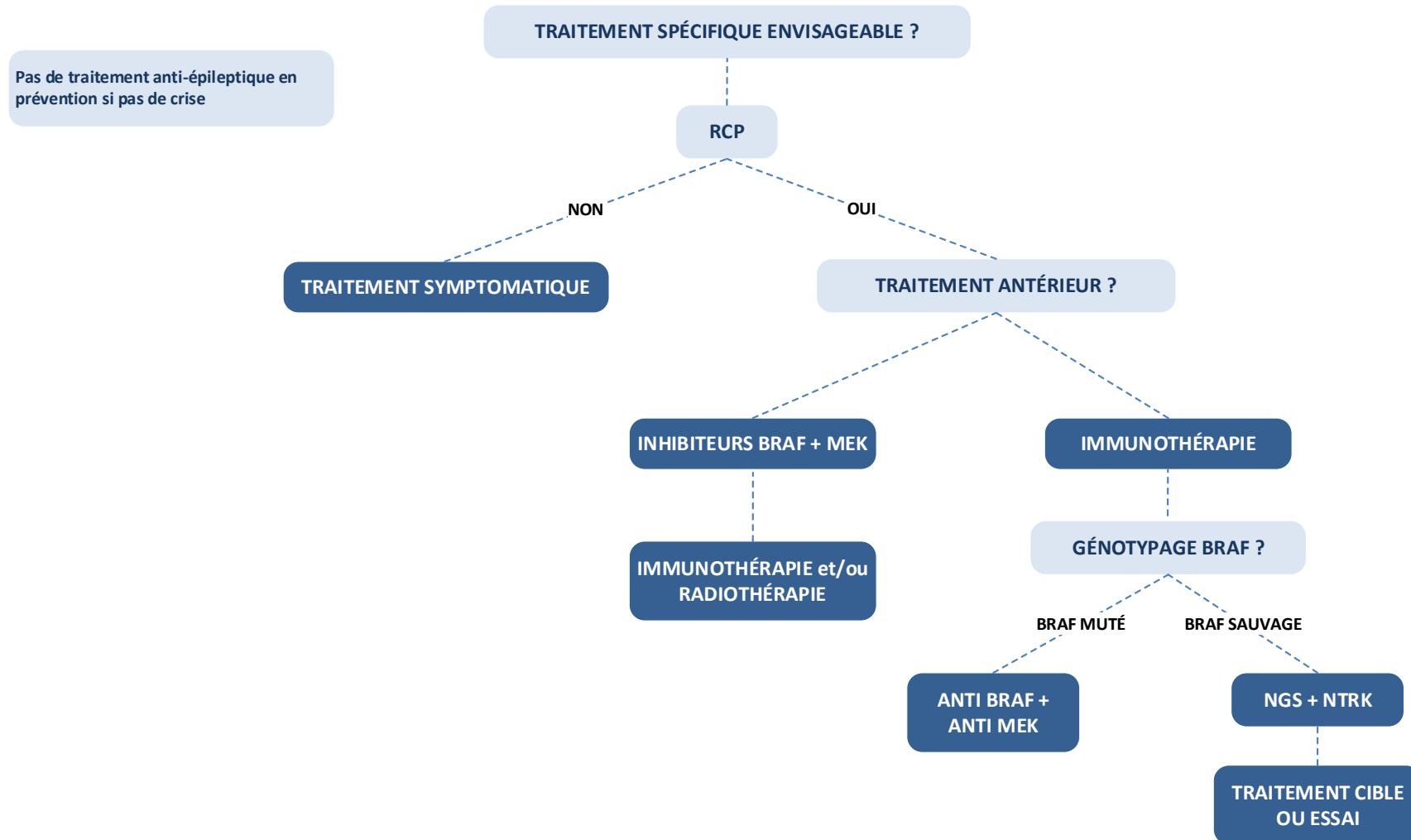
**Tableau M.20**



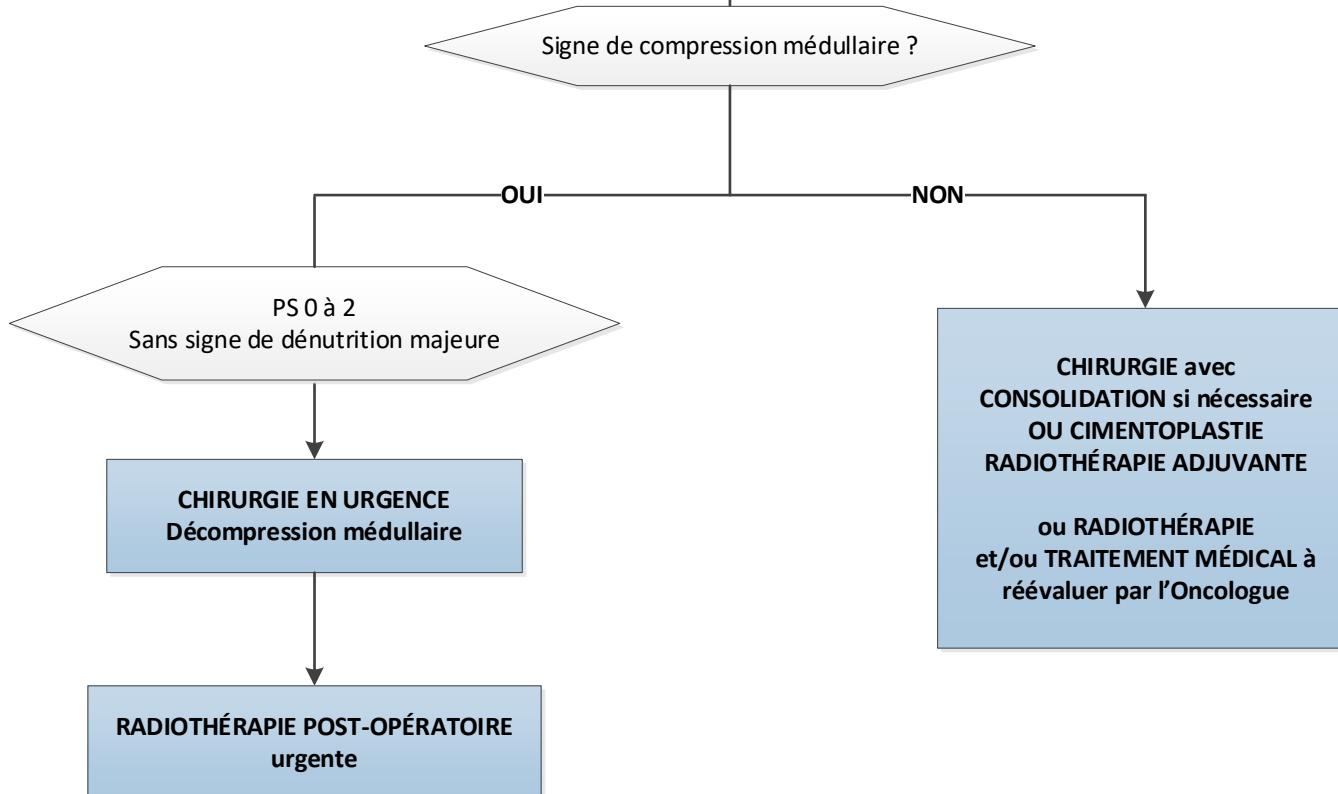
**TRAITEMENT SYSTÉMIQUE D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES MULTIPLES**  
**Tableau M.21**

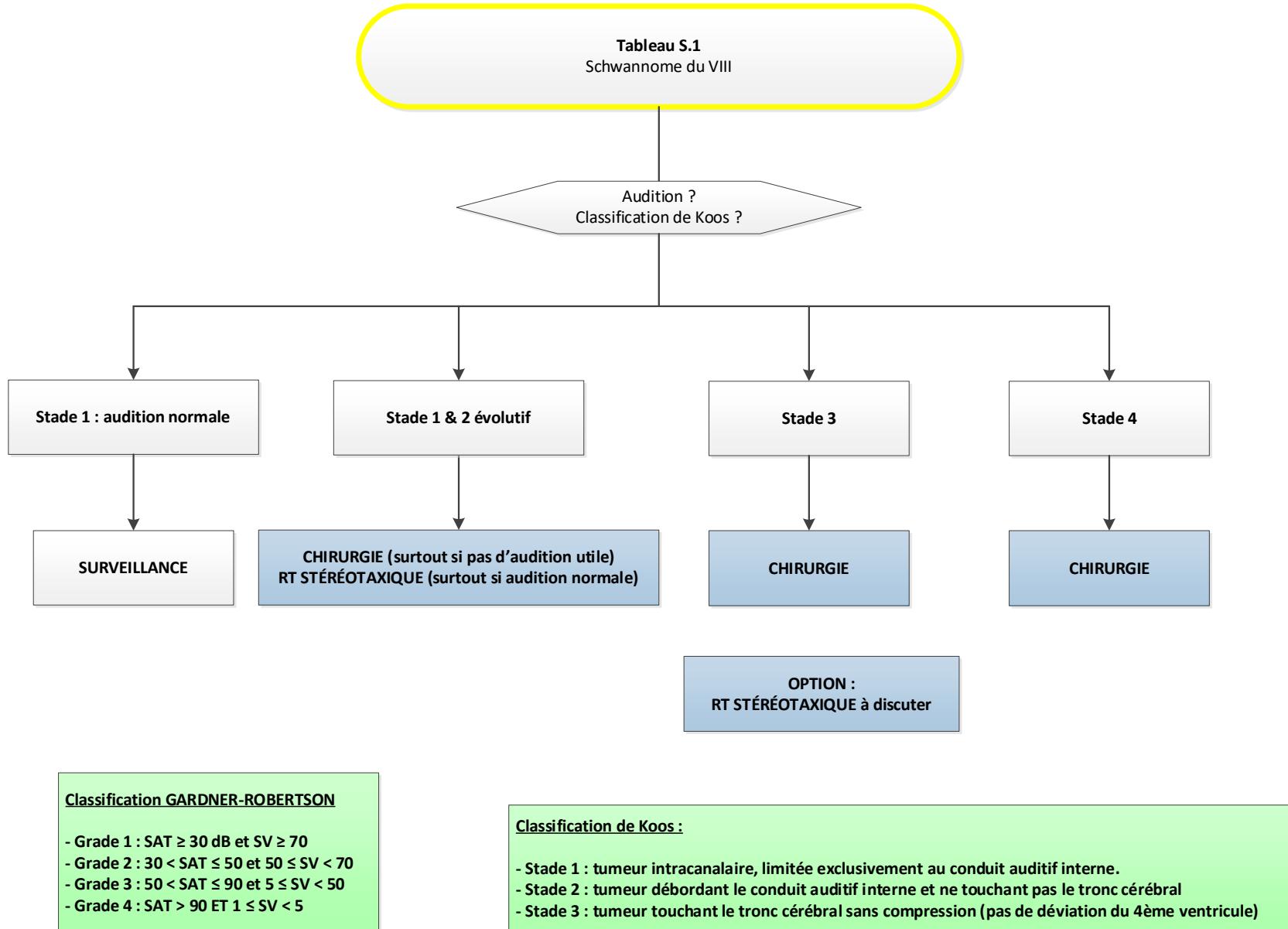


**TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES**  
**Tableau M.22**



**Tableau M.6**  
Métastase(s) rachidienne(s)





## **ANNEXES TECHNIQUES : TUMEURS CEREBRALES**

### **I ANNEXES DIAGNOSTIQUES ET GENERALES**

#### D - ANNEXES DIAGNOSTIQUES

- D.1 Classification histologique OMS des tumeurs du Système Nerveux Central 2021
- D.2 Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale
- D.3 Neurofibromatose de type 1
- D.4 Evaluation d'un enfant atteint de neurofibromatose de type 1
- D.5 Evaluation d'un adulte atteint de neurofibromatose de type 1
- D.6 Classification RPA (*Recursive Partitioning Analysis*)
- D.7. Classification pour Schwannome
- D.8 Oncodage pour les patients de plus 75 ans

**ANNEXE D.1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS  
DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (2021)**

*Neuro-Oncology*

23(8), 1231-1251, 2021 / doi :10.1093/neuonc/noab106 / Advance Access date 29 June 2021

## OMS 2021

<b>Gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales</b>	
	• <b>Gliomes diffus de l'adulte</b>
Astrocytome, IDH-muté	
Oligodendrogiome, IDH-muté et 1p/19q-codélété	
Glioblastome, IDH-non-muté	
	• <b>Gliomes diffus pédiatriques de bas grade</b>
Astrocytome diffus, avec altération de MYB ou MYBL1	
Gliome angiocentrique	
Tumeur neuro-épithéliale polymorphe de bas grade du sujet jeune (PLNTY)	
<b>Gliome diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases</b>	
	• <b>Gliomes diffus pédiatriques de haut grade</b>
Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré	
<b>Gliome diffus hémisphérique, H3 G34-muté</b>	
<b>Gliome diffus pédiatrique de haut grade H3- et IDH-non-muté</b>	
Gliome hémisphérique infantile	
	• <b>Gliomes astrocytaires circonscrits</b>
Astrocytome pilocytique	
<b>Astrocytome anaplasique avec aspects piloïdes</b>	
Xantho-astrocytome pléomorphe	
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	
Gliome choroïde	
Astroblastome, <b>avec altération de MN1</b>	
	• <b>Tumeurs glioneuronales et neuronales</b>
Gangliogliome	
Gangliocytome	
Gangliogliome desmoplasique infantile/astrocytome desmoplasique infantile (DIG/DIA)	
Tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique	
<b>Tumeur glioneuronale avec des aspects oligo-like et des clusters de noyaux (DGONC)</b>	
Tumeur glioneuronale papillaire	
Tumeur glioneuronale à rosettes (RGNT)	
Tumeur glioneuronale myxoïde	
Tumeur glioneuronale leptoméningée diffuse (DLGNT)	
<b>Tumeur neuronale multinodulaire et vacuolisée (MVNT)</b>	
Gangliocytome dysplasique du cervelet (Maladie de Lhermitte-Duclos)	
Neurocytome central	
Neurocytome extra-ventriculaire	
Liponeurocytome du cervelet	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs épendymaires</li> </ul>
Ependymome <b>supra-tentoriel</b>
Ependymoma supra-tentoriel, avec fusion <b>ZFTA</b>
Ependymoma supra-tentoriel, avec fusion <b>YAP1</b>
Ependymome de la <b>fosse postérieure</b>
Ependymome de la fosse postérieure <b>groupe A (PFA)</b>
Ependymome de la fosse postérieure <b>groupe B (PFB)</b>
Ependymome spinal
Ependymoma spinal <b>avec amplification de MYCN</b>
Ependymome myxopapillaire
Subépendymome
<b>Tumeurs des plexus choroïdes</b>
Papillome des plexus choroïdes
Papillome atypique des plexus choroïdes
Carcinome des plexus choroïdes
<b>Tumeurs embryonnaires</b>
• <b>Médulloblastomes</b>
Médulloblastome, WNT-activé
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-non-muté
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-muté
Médulloblastome, non-WNT/non-SHH
Médulloblastome défini histologiquement
• <b>Autres tumeurs embryonnaires du SNC</b>
Tumeur rhabdoïde téritoïde atypique (ATRT)
Tumeur neuro-épithéliale cribiforme (CRINET)
Tumeur embryonnaire avec rosettes multistratifiées (ETMR)
Neuroblastome du SNC <b>FOXR2-activé</b>
<b>Tumeur embryonnaire du SNC avec BCOR ITD</b>
Tumeur embryonnaire du SNC
<b>Tumeurs du parenchyme pinéal</b>
Pinéocytome
Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire
Pinéoblastome
Tumeur papillaire de la région pinéale
<b>Tumeur myxoïde desmoplasique de la région pinéale SMARCB1-muté</b>

## ANNEXE D.2 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en clinique humaine utilise des ondes de radiofréquence pour exciter les noyaux d'hydrogène ; le retour à l'état basal entraîne des variations de signal retranscrites sous forme d'images.

L'IRM peut être réalisée en plusieurs occasions en neurooncologie :

- premier bilan devant un symptôme clinique (fosse postérieure) ;
- bilan préchirurgical d'opérabilité : IRM classique, IRM fonctionnelle ;
- repérage préchirurgical : neuronavigateur ;
- contrôle postopératoire précoce au mieux à J2, au maximum à J 5 ;
- centrage de radiothérapie ;
- surveillance d'un patient.

La technique classique de l'examen est la suivante :

- patient non à jeun ;
- réalisation de séquences axiales comparatives en Spin Echo T1, T2, T1 après injection IV de Gadolinium (0,1 mmol/kg en standard et 0,2 mmol/kg pour la recherche de métastase), en respectant un intervalle d'au moins 5 minutes entre l'injection et la réalisation de la 1<sup>ère</sup> série injectée ;
- 3 plans T1 injectés en bilan préopératoire et au moins 2 en suivi ;
- épaisseur des coupes de 5 mm en routine, couvrant tout l'encéphale ;
- obtention de 3 plans d'examen selon les repères neurochirurgicaux (axial selon l'axe CA-CP, coronal perpendiculaire à cet axe) ;
- séquence de diffusion avec calcul de l'ADC (abcès) ;
- d'autres séquences peuvent être utilisées : angioIRM, perfusion, spectroscopie, IRM fonctionnelle d'activation, en fonction de l'aspect tumoral, des appareillages et des protocoles de chaque site ;
- dans certaines tumeurs (épendymome, médulloblastome, germinome), nécessité d'une IRM médullaire (réinjection préférable) ;
- durée totale de l'examen : 20 à 30 minutes.

Certaines précautions sont nécessaires dans les cas suivants :

- contre-indications : pacemaker, éclat métallique intraoculaire, certains filtres cave, valves cardiaques, clips vasculaires, implants cochléaires, diabolos... selon la date de pose (liste exhaustive sur les sites d'IRM) ;
- limites : femme enceinte (1<sup>er</sup> trimestre), allaitement, claustrophobie, matériel d'orthodontie, pompe implantée, matériel orthopédique ferromagnétique posé récemment, valve réglable par aimantation ;
- le Gadolinium n'a pas d'AMM chez la femme enceinte.

### Critère RANO d'évaluation :

Table 4. Summary of the Proposed RANO Response Criteria				
Criterion	CR	PR	SD	PD
T1 gadolinium enhancing disease	None	≥ 50% ↓	< 50% ↓ but < 25% ↑	≥ 25% ↑*
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑*
New lesion	None	None	None	Present**
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NAT
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓*
Requirement for response	All	All	All	Any*

Abbreviations: RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; NA, not applicable.  
\*Progression occurs when this criterion is present.  
\*\*Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

### ANNEXE D.3 : NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

La neurofibromatose 1 (NF1) représente 95% des neurofibromatoses ; c'est une maladie autosomique dominante à pénétrance complète à l'âge de 8 ans mais il existe une différence d'expression considérable au sein d'une même famille. Le gène NF1 est situé sur le chromosome 17 et son produit est la neurofibromine.

Les critères diagnostiques de NF1 sont rencontrés chez un individu si 2 ou plus des critères suivants sont trouvés :

- 6 taches café au lait ou plus de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères ;
- 2 neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme ;
- des lentigines (« éphélides ») axillaires ou inguinales ;
- un gliome des voies optiques (GVO) ;
- 2 nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens) ;
- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose ;
- un parent du premier degré (parent, fratrie ou enfant) atteint de NF1 suivant les critères précédents.

50% des tumeurs associées à la NF1 sont des tumeurs du système nerveux central :

- Le GVO est la tumeur cérébrale la plus fréquente au cours de la NF1 (15%) : il se révèle généralement par une baisse uni ou bilatérale de l'acuité visuelle. Il est souvent non évolutif et ne doit être traité que s'il est symptomatique et évolutif. En cas de diagnostic de NF1, une IRM cérébrale doit être effectuée avant l'âge de 6 ans et après 6 ans, seul un examen clinique ophtalmologique est nécessaire. A l'inverse, tout diagnostic de GVO implique la recherche d'une NF1 ;
- Astrocytomes, médulloblastomes, épendymomes, méningiomes, glioblastomes.

Les autres complications neurooncologiques de la NF1 sont :

- La Tumeur Maligne des Gaines Nerveuses Périphériques (TMGNP) est la principale complication de la NF1 à l'âge adulte : ainsi toute modification clinique récente et rapide d'un neurofibrome doit conduire à une épineurotomie décompressive et une biopsie interfasciculaire. La localisation axiale, la taille supérieure à 10 cm, une irradiation antérieure ou une neurofibromatose sont des facteurs pronostiques défavorables.
- « Objets Brillants Non Identifiés », hydrocéphalie, neurofibromes nodulaires.

## ANNEXE D.4 : EVALUATION D'UN ENFANT ATTEINT DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

### Evaluation initiale :

- Interrogatoire et examen de la famille : arbre généalogique, recherche de sujets atteints ;
- Examen clinique complet :
  - ↳ Poids, taille, périmètre crânien, pression artérielle,
  - ↳ Examen neurologique : mouvements anormaux,
  - ↳ Examen dermatologique : taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité),
  - ↳ Examen orthopédique : cyphoscoliose,
  - ↳ Examen endocrinologique : anomalies pubertaires,
  - ↳ Examen abdominal,
- Examen ophtalmologique : acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel ;
- Evaluation des troubles de l'apprentissage ;
- Imagerie par résonance magnétique cérébrale systématique avant 6 ans : dépistage du gliome des voies optiques ;
- Examens complémentaires si anomalies cliniques ;
- Information de la famille : pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires.

### Evaluation annuelle systématique :

- Examen clinique complet (cf. supra) ;
- Recherche de signes de complications selon l'âge du patient ;
- Examen ophtalmologique ;
- Evaluation des troubles de l'apprentissage.

## ANNEXE D.5 : EVALUATION D'UN ADULTE ATTEINT DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

Interrogatoire :

- Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial) ;
- Céphalées ;
- Gêne esthétique ;
- Douleurs.

Examen clinique :

- Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1 (examen initial) ;
- Mesure de la pression artérielle ;
- Existence de neurofibromes plexiformes : taille, évolutivité ;
- Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement ;
- Existence de neurofibromes sous-cutanés : douleurs, taille, évolutivité ;
- Existence d'une masse évolutive : cutanée ou intra-abdominale ;
- Examen neurologique.

Dialogue :

- Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires ;
- Réponses aux questions du patient et de la famille ;
- Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires ;
- Conseil génétique
- Visite conseillée :
  - ↳ Tous les ans chez le médecin traitant,
  - ↳ Tous les 2 ans auprès d'une structure multidisciplinaire spécialisée dans la maladie.

**ANNEXE D.6 : CLASSIFICATION RPA (RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS)**

	Classe RPA	RTOG (originale)	EORTC (adaptée)
III	Age, années Type tumoral Etat mental Etat général -----ou----- Age, années Type tumoral Etat général	< 50 Astrocytome anaplasique Anormal ----- < 50 Glioblastome IK = 90-100	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 0 -----
IV	Age, années Type tumoral Etat général -----ou----- Age, années Type tumoral Etat général Type de traitement Etat mental -----ou----- Age, années Type tumoral Etat mental Type de traitement	< 50 Glioblastome multiforme IK < 90 ----- ≥ 50 Astrocytome anaplasique IK = 70-100 ≤ 3 mois de la date des 1 <sup>er</sup> signes au début du traitement ----- ≥ 50 Glioblastome multiforme Bonne fonction neurologique Résection chirurgicale	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 1-2 ----- ≥ 50 Glioblastome multiforme Chirurgie complète/partielle MMSE ≥ 27 -----
V	Age, années Type tumoral Etat général Etat mental Type de traitement -----ou----- Age, années Type tumoral Etat général Etat mental	≥ 50 Glioblastome multiforme IK = 70-100 Impossibilité de travailler Radiothérapie ≥ 54,4 Gy ----- ≥ 50 Glioblastome multiforme IK < 70 Normal	≥ 50 Glioblastome multiforme MMSE < 27 Biopsie -----

RPA, Recursive Partitioning Analysis ; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group ; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; OMS, Organisation Mondiale de la Santé ; IK, Index de Karnofsky ; MMSE, Mini-Mental Status Examination.

## ANNEXE D.7 : CLASSIFICATION SCHWANNOSE

### **Classification House et Brackman :**

- Grade 1 : fonction normale
- Grade 2 : asymétrie discrète
- Grade 3 : asymétrie évidente ne défigurant pas le sujet lors mimique, syncinésie possible, fermeture palpébrale complète à l'effort, faiblesse légère ou modérée labiale et frontale
- Grade 4 : asymétrie sévère défigurant le sujet lors mimique, fermeture palpébrale incomplète à l'effort, spasmes et/ou syncinésies sévères, absence de mouvement au niveau du front, asymétrie labiale
- Grade 5 : asymétrie au repos et mouvements à peine perceptibles
- Grade 6 : paralysie faciale complète (contraction impossible).

### **Classification Gardner-Robertson**

- Grade 1 : SAT  $\geq$  30 dB et SV  $\geq$  70
- Grade 2 : 30 < SAT  $\leq$  50 et 50  $\leq$  SV < 70
- Grade 3 : 50 < SAT  $\leq$  90 et 5  $\leq$  SV < 50
- Grade 4 : SAT > 90 et 1  $\leq$  SV < 5
- Grade 5 : cophose

### **Classification de KOOS :**

- **Stade 1** : Tumeur intracanalaire, limitée exclusivement au conduit auditif interne.
- **Stade 2** : Tumeur débordant le conduit auditif interne et ne touchant pas le tronc cérébral.
- **Stade 3** : Tumeur touchant le tronc cérébral sans compression (pas de déviation du 4<sup>ème</sup> ventricule).
- Stade 4** : Tumeur comprimant le tronc cérébral.

## ANNEXE D.8 : ONCODAGE POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS



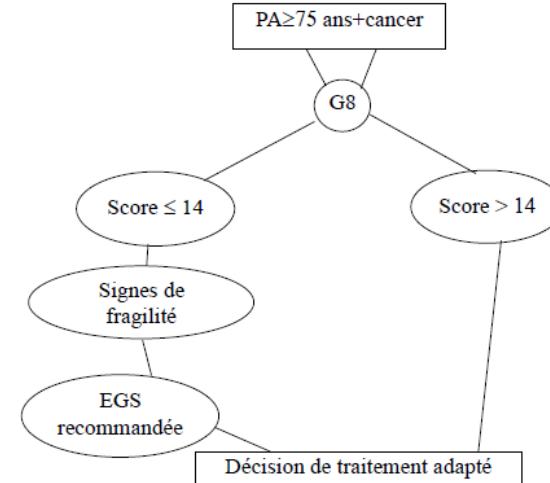
### GRILLE ONCODAGE ou G8 = outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes d'un cancer

DATE DU DEPISTAGE :	_____
NOM :	_____ PRENOM :
DATE DE NAISSANCE :	/ / / /
PATHOLOGIE :	
LIEU :	
EFFECTUEE PAR (fonction) :	
G8 avant Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)      OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	

QUESTIONS	REPONSES POSSIBLES	SCORE
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	0 1 2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg Ne sait pas Perte de poids entre 1 et 3kg Pas de perte de poids	0 1 2 3
Motricité	Du lit au fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	0 1 2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de problèmes psychologiques	0 1 2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] / [taille] <sup>2</sup> en kg par m <sup>2</sup> Poids = _____ kg   Taille = _____ m IMC = [ ]/[ ] <sup>2</sup> = _____	IMC < 19 19 ≤ IMC < 21 21 ≤ IMC < 23 IMC ≥ 23	0 1 2 3
Prend plus de 3 médicaments	Oui Non	0 1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne Ne sait pas Aussi bonne Meilleure	0 0,5 1 2
Age	> 85 ans 80-85 ans < 80ans	0 1 2
<b>SCORE/17</b>		

Outil d'évaluation simple et rapide coté de 0 à 17, pouvant être rempli par du personnel médical ou paramédical en consultation, dans les services de soins ou en extra hospitalier.

Si le résultat du G8 est inférieur ou égal à 14, il est recommandé de demander une EGS (Evaluation Gériatrique Standardisée)



**EGS DEMANDEE :**      OUI       NON

## **II ANNEXES THERAPEUTIQUES**

- T.1 Chimiothérapie par Lomustine (Belustine®)
- T.2 Chimiothérapie par Carmustine (Bicnu®)
- T.3 Chimiothérapie par Procarbazine (Natulan®) + Lomustine (Belustine®) + Vincristine (Oncovin®)  
[Protocole PCV]
- T.4 Chimiothérapie par Témozolamide (Temodal®)
- T.5 Radiochimiothérapie concomitante avec Témozolamide (Temodal®)
- T.6 PNET HR + 5
- T.7 PNET 5 MB

## ANNEXE T.1 : CHIMIOTHERAPIE PAR LOMUSTINE (BELUSTINE®)

La Lomustine (BELUSTINE®) ou CCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires.

Elle peut s'administrer seule ou associée à d'autres cytotoxiques, notamment la Procarbazine et la Vincristine [cf. Annexe T.4 : Chimiothérapie par Procarbazine (NATULAN®) + Lomustine (BELUSTINE®) + Vincristine (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]].

L'administration se fait :

- en une prise unique PO, à la posologie de 90 à 110 mg/m<sup>2</sup> tous les 42 jours (6 semaines) ;
- sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
- 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant 24 à 36 heures ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules venant d'être ingérées), survenant 3 à 6 heures après la prise et disparaissant en 24 à 36 heures, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN ≥ 1 500/mm<sup>3</sup> et PL ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m<sup>2</sup> ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1 400 mg/m<sup>2</sup>, impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène.

## ANNEXE T.2 : CHIMIOTHERAPIE PAR CARMUSTINE (BICNU®)

La carmustine (BICNU®) ou BCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives.

Elle s'administre généralement en monothérapie, en une injection IV, tous les 42 jours (6 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m<sup>2</sup> en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m<sup>2</sup> en l'absence de chimiothérapie antérieure ;
- les autres schémas (100 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 4 semaines ou 80 mg/m<sup>2</sup> à J1J2J3 toutes les 6 semaines) ne sont pas validés par la SNOB.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 250 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
- 30 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) ou une ampoule d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- BICNU® reconstitué dans 100 à 250 ml de GLUCOSE 5% ou de NACL 0,9%, dans un flacon en verre, à perfuser à l'abri de la lumière en 1 à 2 heures.

Les effets secondaires sont les suivants :

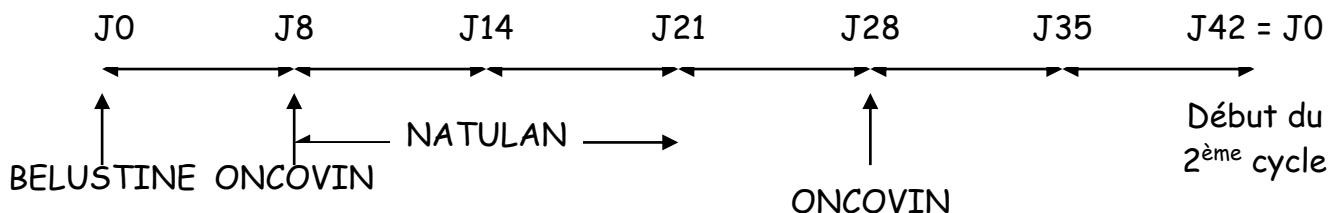
- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée survenant 24 à 48 heures après l'injection, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative, parfois retardée (nadir entre J21 et J30), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN ≥ 1500/mm<sup>3</sup> et plaquettes ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine -), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> ;
- toxicité locale : veinite nécessitant un ralentissement du débit de perfusion en cas de douleur au niveau d'une veine périphérique après avoir vérifié l'absence d'extravasation (en cas d'extravasation, injection de 5 ml de bicarbonate de sodium 8,4%) ;
- toxicité allergique : réaction d'hypersensibilité, sous forme d'une rougeur et d'une sensation de brûlure cutanée intense, prévenue par une perfusion lente, à traiter par antihistaminiques (1 ampoule de POLARAMINE®) et corticostéroïdes (120 mg de SOLUMEDROL® ou équivalent) ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie intersticielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1200 mg/m<sup>2</sup> ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, maladie veino-occlusive, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité rénale : rare, impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène (leucémie aiguë secondaire, syndromes myélodysplasiques).

### ANNEXE T.3 : CHIMIOTHERAPIE PAR PROCARBAZINE (NATULAN<sup>®</sup>) + LOMUSTINE (BELUSTINE<sup>®</sup>) + VINCRISTINE (ONCOVIN<sup>®</sup>) [PROTOCOLE PCV]

La chimiothérapie selon le protocole PCV est indiquée dans le traitement :

- des astrocytomes, des oligodendrogiomes et des oligoastrocytomes ;
- anaplasiques et de bas grade ;
- en adjuvant (après exérèse complète ou incomplète) et en récidive.

Le schéma d'administration est le suivant :



- BELUSTINE<sup>®</sup> :
  - ↳ en une prise unique PO, à la posologie de 110 mg/m<sup>2</sup>, tous les 42 jours (6 semaines) ;
  - ↳ sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
  - ↳ le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
  - ↳ 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron oral (ZOPHREN<sup>®</sup>, KYTRIL<sup>®</sup>, etc...) à poursuivre pendant 24 à 36 heures.
- ONCOVIN<sup>®</sup> (hors AMM) :
  - ↳ support de rinçage : 50 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
  - ↳ 10 mg de métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>) ou une ampoule injectable d'un sétron (ZOPHREN<sup>®</sup>, KYTRIL<sup>®</sup>, etc...) en IVL ;
  - ↳ ONCOVIN<sup>®</sup> : 1,4 mg/m<sup>2</sup> IVD sans dépasser 2 mg/injection (1,5 mg chez les sujets âgés), à J8 et J29.
- NATULAN<sup>®</sup> :
  - ↳ en une prise PO, à la posologie de 60 mg/m<sup>2</sup>, de J8 à J21 ;
  - ↳ sous forme de gélules de 50 mg à ne pas ouvrir, disponibles en pharmacie de ville ;
  - ↳ le soir au coucher ;
  - ↳ associé à un traitement antiémétique par métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>, ANAUSIN<sup>®</sup>, PROKYNIL<sup>®</sup>, etc...) pendant les 2 semaines.
- en évitant : grossesse, allaitement, association à des médicaments anti-ulcériens à base de cimétidine, vaccins vivants atténusés, itraconazole (contre-indications), IMAO, antidépresseurs tricycliques, aliments riches en tyramine et histamine (certains fromages, plats exotiques, etc... : risque de réactions hypertensives), alcool (effet antabuse).

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : alopecie rare et modérée avec l'ONCOVIN<sup>®</sup> (utilisation du casque réfrigérant déconseillée) ;

- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité généralement modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules de BELUSTINE® ou de NATULAN® venant d'être ingérées), diminués par la prise au coucher (+/- intérêt d'un hypnotique), stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale (+/- salive artificielle), constipation prévenue par l'utilisation de laxatifs pouvant nécessiter une réduction de posologie de l'ONCOVIN®, iléus paralytique à traiter par 20 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) toutes les 4 heures et imposant l'arrêt de l'ONCOVIN® ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN  $\geq$  1 500/mm<sup>3</sup> et plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup> - dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine et la posologie diminuée de 25% si décalage > 15 jours +/- arrêt de la BELUSTINE®) et hebdomadaire entre J21 et J42, nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> ;
- toxicité locale : extravasation (ONCOVIN®) imposant une injection strictement IV, l'absence d'injection au moindre doute et la pose d'une voie veineuse centrale en cas d'abord veineux difficile ;
- toxicité allergique : rash cutané maculo-papuleux, pneumopathie intersticielle, souvent au 2<sup>ème</sup> cycle de NATULAN®, imposant un traitement antihistaminique et l'arrêt définitif du NATULAN®, hyperéosinophilie ;
- toxicité neurologique : myalgies (douleurs maxillaires) et neuropathie sensitive (paresthésies) liées à l'ONCOVIN®, cumulatives, troubles cognitifs (vertige, désorientation, confusion, somnolence, agitation, céphalées, ataxie, hallucinations, psychose), souvent chez le sujet âgé, à traiter par Vitamine B1, réversibles à l'arrêt du NATULAN® ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m<sup>2</sup> de BELUSTINE® ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1400 mg/m<sup>2</sup> de BELUSTINE®, justifiant une créatininémie avant chaque cycle et une adaptation de la posologie du NATULAN® en cas d'insuffisance rénale ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, justifiant une biologie hépatique (transaminases, phosphatasées alcalines, bilirubine) avant chaque cycle et un ajustement de la posologie de l'ONCOVIN® en cas de cholestase.
- toxicité gonadique : stérilité, azoospermie, aménorrhée (NATULAN®), justifiant un prélèvement de sperme avant le début du traitement ;
- toxicité carcinologique : myélodysplasies, leucémies (NATULAN®).

## ANNEXE T.4 : CHIMIOTHÉRAPIE PAR TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témozolomide (TEMODAL®) est indiqué :

- dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie [cf. Annexe T.9 : *Radiochimiothérapie concomitante avec Témozolomide (Témodal®)*];
- dans les tumeurs gliales de haut grade progressant ou récidivant après un traitement standard.

Le traitement par Témozolomide s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J5 lors du 1<sup>er</sup> cycle en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m<sup>2</sup>/j lors des cycles suivants (J28) en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4.

L'administration se fait :

- sous forme de gélules de 5, 20, 100 et 250 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- avec un verre d'eau, le soir au coucher ;
- 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant les 5 jours du traitement ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, vaccins vivants atténués ;
- exceptionnellement, en cas de difficultés d'alimentation, les gélules peuvent être ouvertes (en évitant tout contact avec la peau et les muqueuses) et avalées dissoutes dans un verre de jus de fruit acide (jus de pomme).

Les effets secondaires sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhée, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leucocytopenie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN ≥ 1 500/mm<sup>3</sup> et PL ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de 30 000 PL/mm<sup>3</sup>), l'absence d'augmentation (après le 1<sup>er</sup> cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût, céphalées.

## ANNEXE T.5 : RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE AVEC TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témozolomide (TEMODAL®) est indiqué dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

Le traitement associe :

- une radiothérapie focalisée sur l'encéphale: 60 Gy en 30 fractions et 40 jours : [cf. Annexe T.5 : *Irradiation des tumeurs gliales de haut grade*] ;
- et une chimiothérapie par Témozolomide avec un traitement concomitant puis un traitement adjuvant.

Traitement concomitant :

- il consiste en l'administration de Témozolomide à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> en une prise par jour par voie orale en continu pendant les 6 semaines de l'irradiation, y compris le week-end, une heure avant chaque séance les jours de radiothérapie, les 2 traitements débutant le même jour et étant effectués à la même heure d'un jour à l'autre ;
- la 1<sup>ère</sup> prise de Témozolomide doit se faire 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) et les suivantes après métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®) ou sétron si nécessaire ;
- il nécessite une prophylaxie des pneumopathies à *pneumocystis carinii* sous la forme d'un comprimé de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (BACTRIM FORTE®) 3 fois par semaine pendant 6 semaines ;
- la surveillance se fait par une NFP une fois par semaine, 2 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 2 ou 3 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 3-4 ;
- le Témozolomide doit être interrompu transitoirement si PNN < 1 500 et/ou PL < 100 000 jusqu'à normalisation (PNN ≥ 1 500 et PL ≥ 100 000) ou en cas de toxicité non hématologique de grade 2 (sauf alopecie, nausées et vomissements) jusqu'à retour à un grade 0 ou 1 ;
- le Témozolomide doit être interrompu définitivement si PNN < 500 et/ou PL < 10 000 ou en cas de toxicité non hématologique de grade 3 ou plus (sauf nausées et vomissements) ;
- si le Témozolomide est interrompu, la radiothérapie doit être poursuivie ;
- si la radiothérapie est interrompue transitoirement, le Témozolomide doit être poursuivi et si elle est définitivement stoppée, le Témozolomide doit être également arrêté.

Traitement d'entretien :

- il doit débuter 4 semaines après la fin du traitement concomitant ;
- il consiste en l'administration de Témozolomide par voie orale pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) pour un total de 6 cycles ;
- la posologie d'entretien est de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour lors du 1<sup>er</sup> cycle et de 200 mg/m<sup>2</sup>/j lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4 [cf. Annexe T.5 : *Chimiothérapie par Témozolomide (Témodal®)*].

Les effets secondaires sont les suivants : [cf. Annexe T.5 : *Chimiothérapie par Témozolomide (Témodal®)*].

L'évaluation par TDM ou IRM doit être effectuée 6 à 8 semaines après la fin du traitement concomitant, puis tous les 3 cycles de Témozolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).

## ANNEXE T.6 : PNET HR + 5

Deux cures de VP16 / Carboplatine sont administrées à 3 semaines d'intervalle :

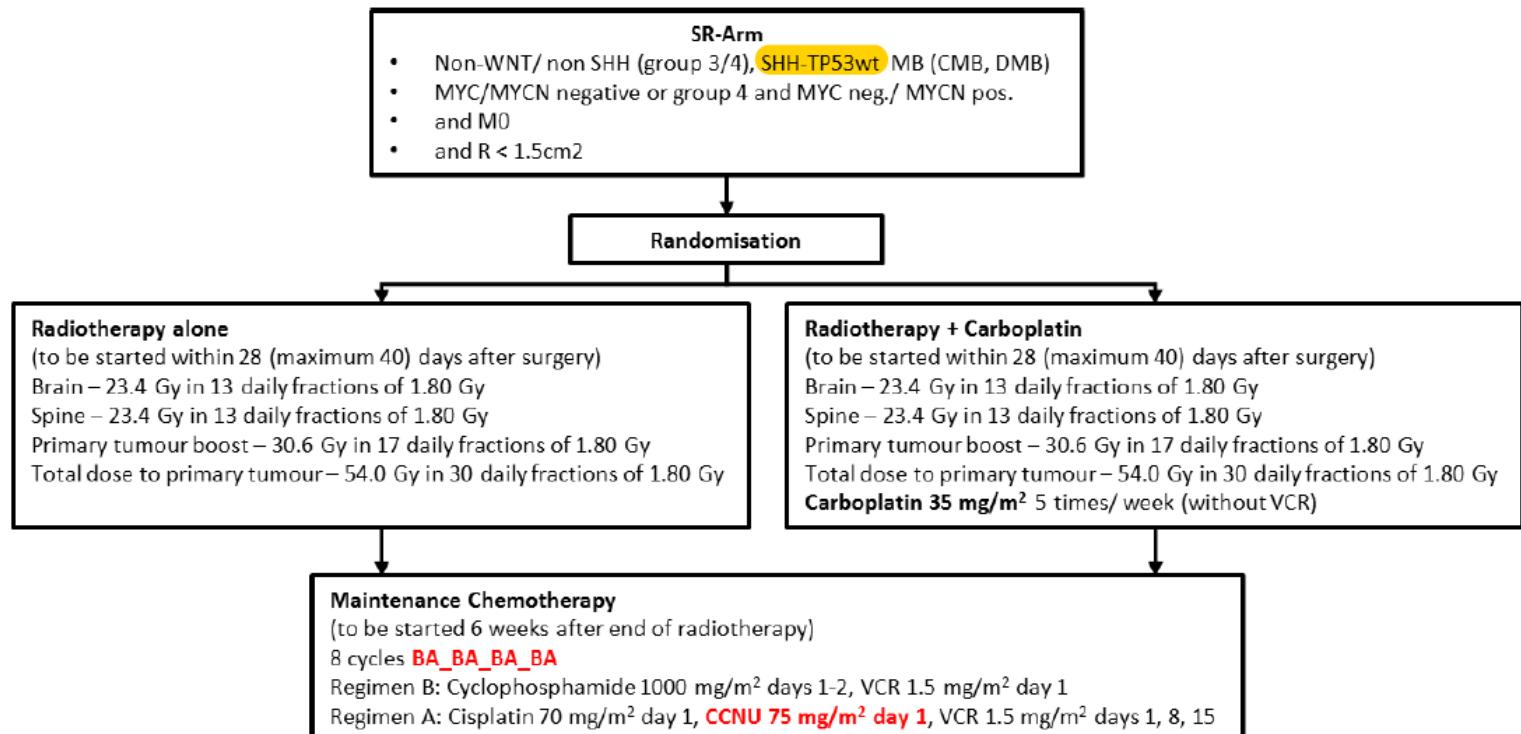
- VP16 : 100 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5
- Carboplatine : 160 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5

	J-3	J-2	J-1	J0
Thiotepa 200 mg/m <sup>2</sup>	X	X	X	
Hydratation 3 l /m <sup>2</sup>	X	X	X	
Réinjection des cellules souches (mini 3.10 <sup>6</sup> CD34/kg)				X

RT : 54 Gy sur la fosse post ; 36 Gy en craniospinal  
 Temodal

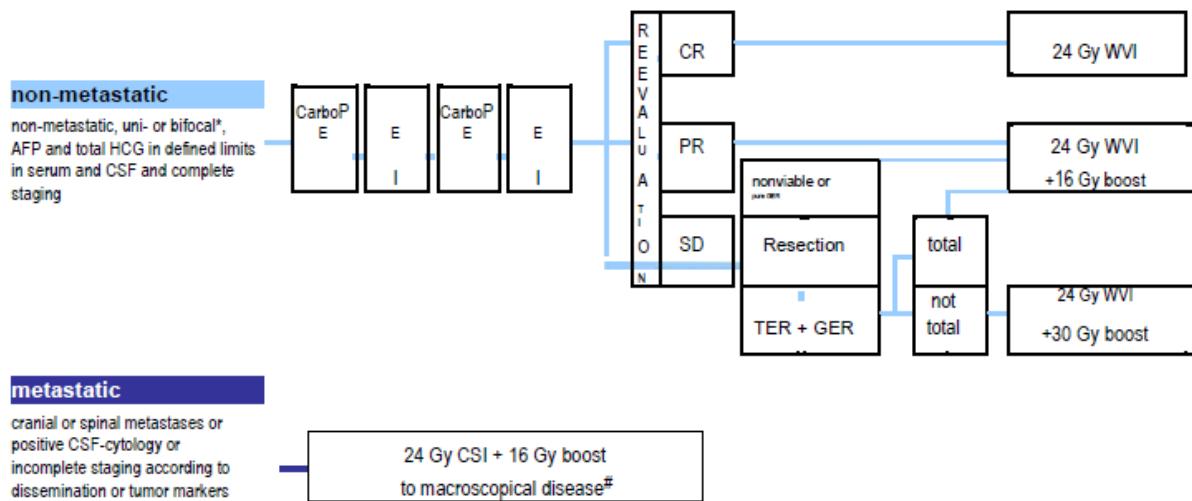
Le Temozolomide (Temodal®) sera administré par cycle de 5 jours à la posologie de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour, tous les 28 jours. Six cycles au total sont prévus.

## ANNEXE T.7 : PNET 5 MB



## ANNEXE T.8 : SIOP CNS GCT II

### Germinome



### Courses 1 and 3

Carboplatin	600 mg/m <sup>2</sup> /day	day 1
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3

### Courses 2 and 4

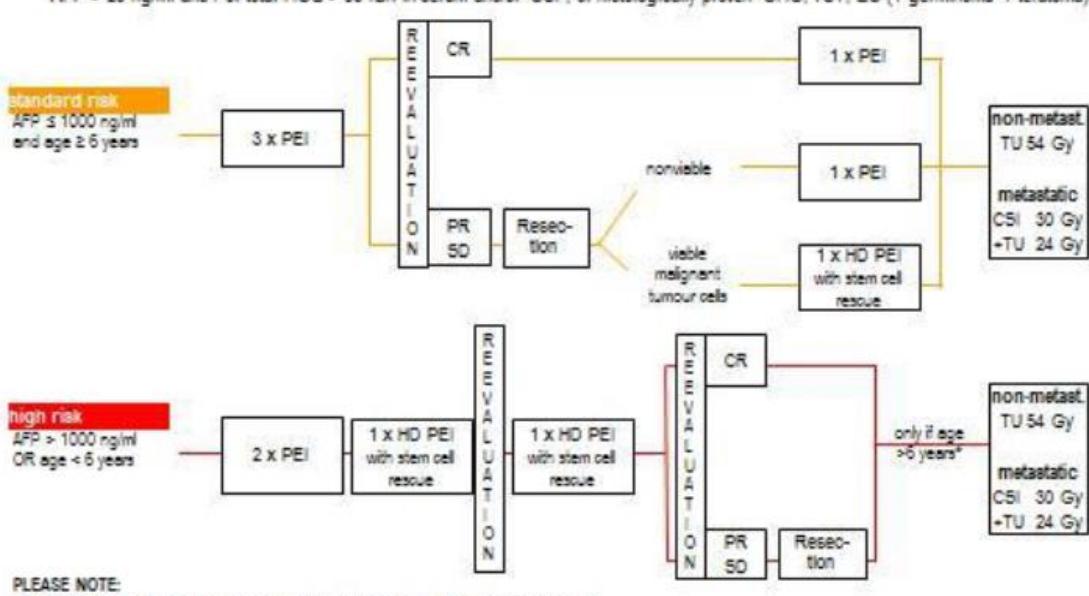
Ifosfamide	1800 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3

### Please note:

- The maximum dose of carboplatin is 1200 mg (equivalent to BSA 2m<sup>2</sup>)
- It is also possible to use etoposide phosphate instead of etoposide in equivalent dose. 114 mg etoposide phosphate equals 100 mg etoposide.
- Ifosfamide dosing and administration differ from those used in treatment of non-germinoma.
- Courses should be given at 21 day intervals, subject to count recovery.
- Metastatic and incompletely staged germinoma do not receive chemotherapy in this protocol**

### SIOP CNS GCT II: Therapy for intracranial malignant nongerminoma

AFP > 25 ng/ml and / or total HCG > 50 IU/l in serum and/or CSF, or histologically proven CHC, YST, EC (+ germinoma + teratoma)



**PLEASE NOTE:**

In case of stable disease or progressive disease, please contact the national coordinator.

\* In patients age < 6 years radiotherapy should be discussed with national coordinator.

SOP CNS GCT II, Phiale Version 2, 12.09.2011, Appendix B2

Page 1 von 1

Each course of PEI consists of:

<b>Cisplatin</b>	20 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5
<b>Etoposide</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3
<b>Ifosfamide</b>	1500 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5

Each course of high dose PEI consists of:

<b>Cisplatin</b>	20 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5
<b>Etoposide</b>	300 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5
<b>Ifosfamide</b>	2000 mg/m <sup>2</sup> /day	days 1, 2, 3, 4, 5

## ESSAIS CLINIQUES : TUMEURS CEREBRALES

- E. 1 : Essai POLCA
- E. 2 : Essai RSMA 2010
- E. 3 : Essai TEMOTRAD
- E. 4 : Essai POLO
- E. 5 : Essai PLGG Mektric
- E.6 : Essai LUMEN 1-MENINGIOME
- E.7 : Essai E-LUMEN
- E.8 : Essai BIOMÈDE-Gliome
- E.9 : Essai ACSÉPEMIGATINIB

## E.1 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

Titre complet	<b>Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogliales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie: essai POLCA</b>
Acronyme	POLCA
Investigateur coordonnateur	Pr Jean-Yves Delattre, Service Neurologie 2 Mazarin, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les patients atteints de gliomes anaplasiques, avec codélétion 1p19q, traités par radiothérapie et chimiothérapie (PCV) présentent des risques de détérioration neurocognitive dans les années suivantes. Nous faisons l'hypothèse que retarder la réalisation du traitement par radiothérapie jusqu'à la progression tumorale pourrait réduire le risque de détérioration neurocognitive sans nuire à la survie globale.
Objectif et critère d'évaluation principal	Evaluer l'effet du report de la radiothérapie sur le temps de survie sans détérioration neurocognitive chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogliales anaplasiques avec codélétion 1p/19q
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la survie sans progression</li> <li>• Evaluer la survie globale</li> <li>• Evaluer l'évolution de la dégradation neurocognitive dans le temps.</li> <li>• Evaluer le délai d'apparition d'une dégradation neurocognitive sévère</li> <li>• Comparer les performances cognitives des patients dans chaque bras à 3, 5, 7 et 10 ans.</li> <li>• Corréler la dégradation neurocognitive avec la santé, la qualité vie (QOL), l'anxiété, la dépression, la fatigue, la plainte cognitive et les activités de la vie quotidienne</li> <li>• Corréler les paramètres dosimétriques à l'évolution neurocognitive</li> <li>• Evaluer l'évolution de la qualité de vie</li> <li>• Evaluer le pourcentage de patients qui peuvent reprendre une activité professionnelle et la durée de cette activité.</li> <li>• Déterminer l'évolution de l'indice de Karnofsky et le délai avant détérioration de l'indice de Karnofsky à &lt;70</li> <li>• Réaliser des études translationnelles afin d'identifier des marqueurs moléculaires prédictifs et pronostiques</li> <li>• Evaluer le taux de réponse radiologique</li> <li>• Evaluer la toxicité</li> </ul>
Schéma expérimental	Etude multicentrique randomisée
Population concernée	Patients avec un gliome anaplasique 1p/19q codélété
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La confirmation histologique de la tumeur anaplasique par une relecture centralisée</li> </ul>

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur co-deleted for 1p and 19q</li> <li>• Age ≥ 18 ans</li> <li>• Traité pat PCV</li> <li>• Tumeur nouvellement diagnostiquée (délai ≤ 3 mois depuis le diagnostic)</li> <li>• Patient capable et d'accord pour réaliser les évaluations neurocognitives et les échelles de qualité de vie.</li> <li>• Indice de Karnofsky ≥ 60</li> <li>• Les valeurs de laboratoire obtenues ≤ 21 jours avant l'enregistrement suivantes:</li> <li>• Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles ≥1500 /mm<sup>3</sup></li> <li>• Valeur absolue de plaquettes ≥ 100 000/ mm<sup>3</sup></li> <li>• Hemoglobinemie &gt; 9.0 g/dL</li> <li>• Bilirubine totale ≤ 1.5 x à la normale</li> <li>• SGOT (AST) ≤ 3 x à la normale</li> <li>• Test de grossesse urinaire ou sanguin négatifs pour les femmes en âge de procréer ≤ 7 jours avant l'inclusion.</li> <li>• signature du consentement éclairé.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femmes enceintes ou allaitantes.</li> <li>• Hommes ou femmes en âge de procréer qui ne veulent pas utiliser une contraception appropriée au cours de cette étude et pour un maximum de 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie.</li> <li>• Avoir reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie pour une tumeur du système nerveux central antérieurement.</li> <li>• Maladies (comorbidités systémiques) concomitantes graves qui rendrait inadéquate l'entrée dans l'étude du patient ou entraverait de manière significative l'évaluation de la sécurité et de la toxicité des traitements prescrits.</li> <li>• Immunodépression grave (autre que celle liée aux stéroïdes concomitants).</li> <li>• Maladie intercurrente non contrôlée ou situations psychiatriques sévères/risques psycho-sociaux qui limiteraient le respect des exigences de l'étude.</li> <li>• Traitement par tout autre agent expérimental qui serait considéré comme un traitement pour la tumeur primitive.</li> <li>• Autre tumeur maligne dans les 5 ans avant l'inclusion. Exceptions: cancer de la peau non mélanique ou carcinome in situ du col de l'utérus.</li> <li>• Contre-indication au CCNU: hypersensibilité au CCNU, allergie au blé, association à une vaccination contre la fièvre jaune.</li> <li>• Contre-indication à la Procarbazine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la procarbazine, association à un vaccin contre la fièvre jaune</li> <li>• Contre-indication à la vincristine: hypersensibilité à la vincristine, trouble neuromusculaire (par exemple maladie de Charcot-Marie Tooth), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère.</li> </ul>
Traitement(s) à l'essai	Groupe contrôle: radiothérapie suivie par 6 cycles de PCV Groupe expérimental: 6 cycles de PCV
Traitement de référence	- Radiothérapie : 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy en utilisant

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	<p>la technique IMRT.</p> <p>- Les cycles de PCV sont de 6 semaines</p> <p>Chimiothérapie PCV est donné par:</p> <p>Jour 1: CCNU 110 mg / m<sup>2</sup> par voie orale;</p> <p>Jours 8 et 29: Vincristine 1,4 mg / m<sup>2</sup> IV;</p> <p>Jours 8 à 21: Procarbazine 60 mg / m<sup>2</sup> par voie orale</p>
Autres actes ajoutés par la recherche	Les tests neurocognitifs seront effectués avant le début du traitement, puis tous les ans.
Risques ajoutés par la recherche	Pas de risques ajoutés
Déroulement pratique	<p>Les tests neurocognitifs seront annuels et faits par un neuropsychologue certifié.</p> <p>L'examen clinique et l'IRM avec contraste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les 3 mois pendant 2 ans,</li> <li>- puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur.</li> </ul> <p>La réponse tumorale sera évaluée à l'aide des critères RANO.</p> <p>La qualité de vie sera testée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les 3 mois pendant 2 ans,</li> <li>- puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur.</li> </ul> <p>Après chaque examen clinique suite à la progression de la tumeur, les tests de la qualité de la vie et de l'IRM seront répétés tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois.</p>
Nombre de sujets sélectionnés	Nombre maximum: 280 patients inclus à un taux annuel de 40, suivi jusqu'à la fin de l'étude (9 ans)
Nombre de centres	35 ( <i>centres du réseau POLA</i> )
Durée de la recherche	La Durée d'inclusion est de 7 ans. La durée totale est de 9 ans. L'Étude se terminera dans les 9 ans avec une probabilité de 90%
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	1 à 2 patients par an et par centre
Analyse statistique	<p>Etude randomisée basée sur la méthodologie séquentielle de test triangulaire aléatoire.</p> <p>Le critère d'évaluation principal sera la survie sans détérioration neurocognitive. La survie sans détérioration neurocognitive (quelle que soit la cause de la détérioration, à savoir la toxicité ou la progression de la tumeur) est définie comme le temps entre l'inclusion jusqu'à l'échec dans l'un des 6 domaines cognitifs qui seront explorés (c'est à dire la mémoire, la mémoire de travail, le langage, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives cognitives, les fonctions exécutives comportementales) ou du décès quel qu'en soit la cause, selon la première éventualité.</p>
Source de financement	PHRC/INCA
Comité de Surveillance Indépendant prévu	OUI

## E.2 : ESSAI RSMA 2010

TITRE	Etude prospective, nationale, multicentrique de phase II évaluant l'intérêt d'une radiothérapie avec désescalade de dose associée à une chimiothérapie par carboplatine et étoposide dans le traitement des médulloblastomes de l'adulte à risque standard « RSMA 2010 ».
PROMOTEUR	CHU de Nancy
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Professeur Luc TAILLANDIER CHU de Nancy – service de Neurologie 29 Avenue de Lattre de Tassigny 54035 Nancy Cedex l.taillandier@chu-nancy.fr - +33 3 83 85 16 88
VERSION DU PROTOCOLE	Version N°3 du 25.10.2012
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Les médulloblastomes de l'adulte sont des tumeurs (très) rares. Au terme des bilans pré- et post-opératoires, les médulloblastomes sont classiquement classés en 2 groupes (29) : le groupe « risque standard » et le groupe « haut risque ».</p> <p>Le groupe « risque standard », qui constitue la population de l'étude, se définit par une chirurgie subtotale (résidu &lt; 1,5 cm<sup>2</sup> sur les coupes axiales) ou totale, une absence d'extension névraxique (IRM pan névraxique et analyse du liquide céphalo-rachidien) et <i>a fortiori</i> systémique et, à l'exclusion des médulloblastomes à grandes cellules et de ceux amplifiant MYC. Pour ce groupe le traitement conventionnel repose sur une radiothérapie crânio spinale de type 54/36 Gy. Ce schéma a montré sa neurotoxicité chez l'enfant. Il existe beaucoup d'arguments, malgré l'absence d'étude prospective, pour penser que le schéma 54/36 Gy est également toxique chez l'adulte.</p> <p>Les études pédiatriques ont permis de montrer qu'il était possible de diminuer les risques en baissant les doses de radiothérapie sous couvert d'associer à ce traitement une chimiothérapie (83). Jusqu'à ce jour les schémas thérapeutiques, validés chez l'enfant et transposés chez l'adulte, ont montré des résultats similaires (26, 72, 73, 74, 102).</p> <p>Il apparaît ainsi logique de proposer, chez l'adulte, un essai thérapeutique, dans le groupe « risque standard », comportant une désescalade de dose de radiothérapie « compensée » par la mise en place d'une chimiothérapie afin de tenter de préserver au maximum la qualité de vie sans altérer les résultats en terme de survie</p>

OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluation de la survie sans maladie à 1 an.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de la survie globale</li> <li>- Evaluation de la survie sans événements</li> <li>- Evaluation de la toxicité hématologique</li> <li>- Evaluation de la toxicité neurocognitive et retentissement sur la qualité de vie.</li> <li>- Evaluation de la toxicité endocrinologique</li> <li>- Evaluation du temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie</li> <li>- Evaluation du retentissement social</li> <li>- Mise en place du contrôle de qualité de la radiothérapie chez l'adulte.</li> <li>- S'assurer que la survie sans maladie à 3 ans avec la désescalade de dose est proche de 70 %</li> <li>- Evaluation de la survie sans maladie à 4 ans</li> </ul>
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<b>La survie sans maladie</b> , définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1 <sup>ère</sup> récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2 <sup>nd</sup> cancer ou de décès (toutes causes), à 1 an. Les patients vivants sans récidives ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<p>A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche</p> <p>La survie globale définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de décès (toutes causes). Les patients vivants seront censurés à la date de dernières nouvelles.</p> <p>La survie sans événements définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1<sup>ère</sup> récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2<sup>nd</sup> Cancer ou d'arrêt prématûré du traitement (quel qu'en soit la cause) ou de décès (toutes causes). Les patients vivants sans événements seront censurés à la date de dernières nouvelles.</p> <p>Toxicité hématologique : analyse des toxicités de grade III/IV selon la classification CTCAE.</p> <p>Toxicité neuro-cognitive : analyse des évaluations longitudinales cognitives globales, de mémoire, de l'attention, des activités de la vie quotidienne, des données psycho affective et de l'inventaire neuro-psychiatrique.</p>

	<p>Toxicité endocrinologique : analyse des paramètres mesurés.</p> <p>Le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie sera défini comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date d'une diminution d'un des scores du QLQ-C30 ou du BN20 de plus de 5 points ou la date de dernières nouvelles. Les patients sans diminution de plus de 5 points d'un des scores seront censurés aux dernières nouvelles.</p> <p>Retentissement social par analyse des données sociales recueillies.</p> <p>La survie sans maladie, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1<sup>ère</sup> récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2<sup>nd</sup> Cancer ou de décès (toutes causes), à 3 ans et à 4 ans. Les patients vivants sans récidives ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles</p>
METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	<p>Etude de phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique nationale.</p> <p>Les patients sont inclus au moment du diagnostic anatomo-pathologique de la maladie.</p> <p>Une relecture anatomo-pathologique et neuroradiologique ainsi qu'une recherche d'une amplification de MYC est effectuée.</p> <p>Tous les patients reçoivent la même chimiothérapie initiale.</p> <p>Cette chimiothérapie associe Carboplatine J1, formule de Calvert, AUC à 5 et Etoposide J1 à J3, 100 mg/m<sup>2</sup> avec deux cures administrée à 21 jours d'intervalle (C1 et C2).</p> <p>Les patients pour lesquels la relecture radiologique aura mis en évidence un résidu supérieur à 1,5 cm<sup>2</sup>, la relecture anatomo-pathologique aura évoqué soit un médulloblastome anaplasique soit une autre entité tumorale et chez qui aura été mise en évidence une amplification de MYC seront exclus et devront bénéficier d'une radiothérapie conventionnelle de type 54/36 Gy → les résultats doivent être obtenus dans les 80 jours suivant la chirurgie.</p> <p>Sinon, quelle que soit la réponse à cette chimiothérapie, la radiothérapie sera débutée, avant le 80e jour post opératoire (sauf tableau clinique ne le permettant pas)</p> <p>Une radiothérapie de type 24 Gy sur l'encéphale in toto, 54 Gy sur le volume tumoral initial et 24 Gy sur l'axe spinal selon les modalités habituelles et avec, systématiquement, un contrôle de qualité associé, sera proposée aux malades non exclus de l'étude.</p> <p>La chimiothérapie sera reprise 21 jours (+/-3j) après la fin de la radiothérapie.</p> <p>Elle reposera également sur une association de Carboplatine J1, 2/3 de AUC à 5 et Etoposide J1 et J2, 100 mg/m<sup>2</sup> avec deux cures</p>

	<p>administrées à 21 jours d'intervalle (C3 et C4).</p> <p>A l'issue de l'ensemble de ces séquences thérapeutiques (chirurgie puis chimiothérapie x 2 puis radiothérapie, puis chimiothérapie x 2), une surveillance clinique et radiologique régulière sera entreprise jusqu'à M12 (après l'inclusion du patient) dans le cadre de ce protocole et au-delà dans le cadre du suivi de routine.</p>
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic anatomopathologique local de médulloblastome de l'adulte à risque standard : <ul style="list-style-type: none"> <li>Exérèse subtotale ou totale (résidu tumoral sur coupes axiales &lt; 1,5 cm<sup>2</sup>)</li> <li>Pas d'extension IRM sus-tentorielle</li> <li>Pas d'extension IRM médullaire</li> <li>Pas de cellule tumorale dans le liquide céphalo-rachidien (prélevé avant ou pendant la chirurgie ou à partir de J14 après la chirurgie)</li> </ul> </li> <li>- Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 70 ans</li> <li>- Pas de sérologie connue du VIH, de l'hépatite B (hors vaccination) et de l'hépatite C</li> <li>- Dosage βHCG négatif chez les femmes en âge de procréer et prenant une contraception efficace</li> <li>- Patient ayant donné son consentement écrit</li> </ul>
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médulloblastomes à grandes cellules</li> <li>- Antécédent de médulloblastome</li> <li>- Traitement antérieur par chimiothérapie</li> <li>- Antécédent d'irradiation encéphalique ou médullaire</li> <li>- Contre-indication connue à l'un des produits de la chimiothérapie</li> <li>- Antécédent de cancer dans les 5 ans précédent l'inclusion à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés et des carcinomes du col utérin non invasifs</li> <li>- Insuffisance rénale sévère connue antérieurement ou clairance de la créatinine &lt; 60 ml/min</li> <li>- Insuffisance hépatocellulaire grave contre-indiquant le traitement de chimiothérapie, cytolysé hépatique avec transaminases ≥ 3N.</li> <li>- Réserve médullaire insuffisante (plaquettes &lt; 100 000/mm<sup>3</sup> ou Hémoglobine &lt; 8g/dL ou polynucléaires neutrophiles &lt; 1500/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Antécédents de transplantation d'organe ou autre cause d'immunosuppression sévère</li> <li>- Femme enceinte ou en âge de procréer et ne prenant pas de contraception</li> <li>- Patient ne pouvant être suivi régulièrement</li> <li>- Patient sous tutelle ou curatelle</li> <li>- Participation à un autre essai clinique thérapeutique</li> <li>- Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)</li> </ul>

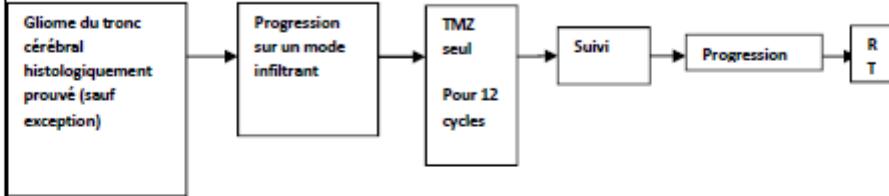
NOMBRE DE PATIENTS	97 patients
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 3.5 ans</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 1 an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche</p> <p>Durée totale de l'étude : 4.5 ans dans le cadre de la recherche</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter c'est-à-dire auprès de l'ensemble des patients inclus quel que soit les critères d'éligibilité du patient et le traitement reçu. Les survies seront estimées selon la méthode de Kaplan Meier et décrites avec leur intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Population évaluable pour la tolérance : la population ITT ayant reçu au moins une dose des traitements.</p> <p>Population Per-Protocole : elle est définie comme la population ITT n'ayant aucune déviation ou violation majeure au protocole. L'ensemble des analyses sera réalisé à l'aide du logiciel STATA V11 et/ou SAS.</p>
RETOMBEES ATTENDUES	<p>Nous espérons démontrer qu'il est possible dans cette forme « Risque standard » de désescalader la dose de radiothérapie en l'associant à une chimiothérapie sans altérer la survie tout en améliorant la qualité de cette dernière.</p>

---

### E.3 : Essai TEMOTRAD

Titre complet	Chimiothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne par témozolamide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Acronyme	TEMOTRAD
Investigateur coordonnateur	Dr Florence LAIGLE-DONADEY Service de Neurologie 2-Mazarin G. H. Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Paris
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les gliomes anciennement dits « de bas grade » du tronc cérébral de l'adulte se présentent comme des lésions infiltrantes du tronc ne prenant pas le contraste. Leur profil histomoléculaire est mal connu car une biopsie est rarement réalisée. Leur évolution est relativement lente, avec une médiane de survie aux alentours de 5 ans et leur prise en charge optimale mal codifiée. La radiothérapie est en règle le traitement préconisé mais le moment optimal de son administration (précoce ou retardée lors de la progression) n'est pas établi. La sensibilité à la chimiothérapie est mal connue malgré des données rétrospectives sur l'utilisation du témozolamide à la récidive.
Objectif et critère d'évaluation principal	Evaluer l'effet (réponse objective et survie sans progression) d'une chimiothérapie de première intention dans les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant non menaçant. Le cas échéant, la radiothérapie sera administrée à la progression.  Co-critères d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"><li>- Réponse radiologique et clinique au témozolamide selon les critères RANO</li><li>- Survie sans progression (PFS) basée sur le temps écoulé entre le début de la chimiothérapie et la progression nécessitant un traitement par radiothérapie</li></ul> L'objectif est d'atteindre 30% de survie sans progression à 3 ans (contre 10% des patients en suivi sans traitement)
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	 Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none"><li>- Obtenir un diagnostic histologique de certitude et éviter les erreurs de diagnostic</li><li>- Identifier des biomarqueurs de la pathologie et mieux en comprendre l'oncogenèse.</li><li>- Approfondir les connaissances radiologiques et moléculaires de ces tumeurs</li></ul> Critères d'évaluation secondaires : <ul style="list-style-type: none"><li>- Profil histologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte</li><li>- Profil moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte</li><li>- Profil radiologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par IRM standard et multimodale</li><li>- Profil métabolique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA au moment du diagnostic puis après chimiothérapie</li><li>- Survie globale</li><li>- Qualité de vie (EORTC QLC-C30 avec BCM-20)</li><li>- Vitesse de croissance tumorale avant traitement, depuis l'IRM initiale jusqu'à la dernière IRM pré-traitement en séquence sagittale cube FLAIR</li><li>- Vitesse de croissance tumorale durant la chimiothérapie puis lors du suivi post chimiothérapie en séquence sagittale cube FLAIR</li><li>- Tolérance au témozolamide</li></ul>
Schéma expérimental	Etude multicentrique prospective de phase II avec un seul groupe de traitement

Population concernée	Adulte souffrant d'un gliome du tronc cérébral- de sous-type diffus ne prenant pas le contraste et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus</li> <li>- Index de Karnofsky <math>\geq 50</math></li> <li>- Lésion ne prenant pas le contraste à l'IRM</li> <li>- Preuve histologique de tumeur infiltrante du tronc cérébral avec l'exception suivante : Contre-indication chirurgicale formelle à la biopsie confirmée par des neurochirurgiens experts de la pathologie au cours d'une web-réunion nationale (GLITRAD). Cette exception pourra conduire à l'inclusion au cas par cas de patients pour lesquels il n'y aurait pas de preuve histologique du diagnostic si les éléments cliniques et radiologiques sous-tendent ce diagnostic et si la réalisation d'un bilan systémique très détaillé standardisé par le groupe GLITRAD (IRM médullaire, scanner corps entier, TEP-TDM au FDG, ponction lombaire (si faisable), marqueurs sanguins d'infection et d'inflammation etc.) est négatif et permet d'établir ce diagnostic comme hautement probable.</li> <li>- Progression clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant mais non menaçant, nécessitant un traitement antitumoral</li> <li>- Neutrophiles <math>&gt; 1,5 \times 10^9/L</math></li> <li>- Plaquettes <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math></li> <li>- Bilirubine totale <math>&lt; 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale</li> <li>- ASAT et ALAT <math>&lt; 2,5</math> fois la limite supérieure de la normale</li> <li>- Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer</li> <li>- Test de grossesse négatif (<math>\beta</math>-HCG sanguin) pour les femmes en âge de procréer</li> <li>- Consentement éclairé signé</li> <li>- Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)</li> </ul>
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Astrocytome pilocytique</li> <li>- Ependymome</li> <li>- Absence de preuve histologique du diagnostic ou diagnostic considéré comme incertain quant à sa nature tumorale et gliale après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire (web réunion GLITRAD) au vu du bilan très détaillé recherchant des pièges diagnostiques</li> <li>- Prise de contraste en IRM</li> <li>- Détérioration clinique sévère et rapide et/ou progression radiologique selon un mode menaçant, défini par une évolution de l'infiltration tumorale responsable d'un effet de masse sévère et /ou d'un engagement impactant l'espérance de vie à plus ou moins court terme</li> <li>- Traitement antérieur de la lésion par radiothérapie et/ou chimiothérapie</li> <li>- Contre-indication systémique au Témozolomide</li> <li>- Contre-indication à l'IRM</li> <li>- Insuffisance rénale sévère</li> <li>- Contre-indication au TEP TDM</li> <li>- Pathologie grave concomitante non équilibrée risquant d'interférer avec le suivi</li> <li>- Antécédent de tumeur maligne dans un délai de moins de 5 ans (à l'exclusion d'un épithélioma baso-cellulaire ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus)</li> <li>- Grossesse ou allaitement</li> <li>- Difficulté prédictible pour le suivi</li> <li>- Patient sous mesures de protection juridique</li> </ul>
Traitement(s) à l'essai	Témozolomide à la dose de 150 à 200 mg/m <sup>2</sup> /jour 5 jours consécutifs par mois durant 12 mois
Traitement de référence	Il n'existe pas à l'heure actuelle de standard de traitement reposant sur une étude prospective.
Autres actes ajoutés par la recherche	TEP TDM à la <sup>18</sup> F-DOPA à la fin de la chimiothérapie

Déroulement pratique	<p>1/ Dans le cadre de la démarche diagnostique avant l'inclusion dans le protocole (soin courant) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preuve histologique de gliome infiltrant du tronc cérébral</li> <li>- Progression sur un mode infiltrant</li> <li>- TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA</li> </ul> <p>2/ Vérification des critères d'éligibilité et inclusion dans le protocole</p> <p>3/ Relecture centralisée de l'IRM multimodale, du TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA, et de l'histologie</p> <p>4/ Confirmation de l'inclusion dans l'étude</p> <p>5/ Témozolamide pendant 12 mois (12 cycles) IRM multimodale tous les 2 mois</p> <p>6/ TEP TDM à la <sup>18</sup>F-DOPA à la fin du traitement par Témozolomide</p> <p>7/ Suivi post chimiothérapie</p> <p>8/ Progression</p> <p>9/ Sortie d'étude puis radiothérapie</p> 
Nombre de sujets	40
Nombre de centres	17 centres
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durée d'inclusion : 32 mois</li> <li>- durée de participation (traitement + suivi) : de 15 à 48 mois</li> <li>- durée totale : 4 ans</li> </ul>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0.5 à 1 patient/centre/mois

## E.4 : Essai POLO

<b>Promoteur</b> Hospices Civils de Lyon	RCP : Neuro-oncologie Organe et situation : Oligodendroliome/Adjuvant	<b>Identité patient</b>
<b>Investigateur principal</b> Elodie Vauléon (30.04)	<b>POLO-Oligodendroliome/Phase III</b>	
<b>IARC</b> Ina Dembélé (44.11)	A randomized trial of delayed radiotherapy in patients with 1p/19q codeleted low-grade oligodendroliomas requiring active treatment other than surgery  <b>Critère principal</b> : Survie globale sans détérioration cognitive	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Tumor is co-deleted for 1p and 19q based and IDH-mutant (IDH1 or IDH2) according to local diagnosis
- Histological confirmation of low-grade oligodendrolioma by central pathological review according to WHO 2016 classification
- Age ≥ 18 years
- Patients with one or several prior surgical procedure for a low-grade oligodendrolioma and who undergo a resurgery are eligible if they have not received prior radiotherapy or chemotherapy and if the last histological diagnosis is a low-grade oligodendrolioma
- Patients who undergo an initial follow-up after surgery or re-surgery are eligible if there is no evidence of anaplastic transformation on MRI (no new contrast enhancement, no obvious modification of the growth rate)
- Patients requiring an oncological treatment other than surgery because of one or more of the following characteristics:
  - \*Progressive disease defined as documented growth prior to inclusion
  - \*Symptomatic disease defined as the presence of neurological or cognitive symptoms or refractory seizures defined as having both persistent seizures interfering with everyday life activities other than driving a car and three lines of anti-epileptic drug regimen had not worked, including at least one combination regimen.
  - \*Age ≥ 40 and any surgical therapy
  - \*Age < 40 with prior and subtotal resection or biopsy (i.e., anything less than gross total resection)
  - Willing and able to complete neurocognitive examination and the QOL
  - Karnofsky performance status ≥ 60
- The following laboratory values obtained ≤ 21 days prior to registration:
  - Absolute neutrophil count (ANC) ≥1500 /mm<sup>3</sup>
  - Platelet count ≥100,000 / mm<sup>3</sup>
  - Hemoglobin > 9.0 g/dL
  - Total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN)
  - SGOT (AST) ≤ 3 x ULN
- Negative serum or urine pregnancy test done ≤ 7 days prior to registration, for women of childbearing potential only.
- Provide informed written consent

### CRITÈRES D'EXCLUSION

- Pregnant and nursing women
- Men or women of childbearing potential who are unwilling to employ adequate contraception for up to 6 months following the completion of PCV.
- Received any prior radiation therapy or chemotherapy for any CNS neoplasm.
- Co-morbid systemic illnesses or other severe concurrent disease which would make the patient inappropriate for entry into this study or interfere significantly with the proper assessment of safety and toxicity of the prescribed regimens.
- Concomitant serious immunocompromised status (other than that related to concomitant steroids).
- Uncontrolled intercurrent illness or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements.
- Receiving any other investigational agent which would be considered as a treatment for the primary neoplasm.
- Other active malignancy within 5 years of registration. Exceptions: Non-melanotic skin cancer or carcinoma-in-situ of the cervix.
- Contra-indication to CCNU: hypersensitivity to CCNU, wheat allergy, association to yellow fever vaccine
- Contra-indication to Procarbazine: severe renal failure, severe hepatic failure, hypersensitivity to procarbazine, association to yellow fever vaccine
- Contra-indication to Vincristine: hypersensitivity to vincristine, neuromuscular disorder (for example demyelinating Charcot-Mari Tooth neuropathy), severe renal failure, severe hepatic failure.
- Not depending from the french system of health assurance
- Any vulnerable person: minor, person under guardianship or curatorship, person in emergency situation and unable to give their consent

### BILAN D'INCLUSION

Dans les 28 jours avant le début du traitement :

1. Consentement éclairé ( $\geq$  48 heures entre présentation et signature)
2. Examen clinique + KPS
3. IRM cérébrale
4. Biologie : NFS-plaquettes, urée, créatinine, biologie hépatique
5. Examen neuropsychologique (durée : 1h30)
6. Bloc tumoral (confirmation du diagnostic d'oligodendrogiome de bas grade, résultat centralisé pour inclusion sous 14 jours ouvrés)
7. Prélèvement sanguin (consentement spécifique)

Prescriptions médicales à fournir

Bons d'imagerie

### TRAITEMENT

Bras A : RT + 6 cycles de PCV

- Radiothérapie 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy par IMRT ou protonthérapie
- PCV (1 cycle = 6 semaines)
  - CCNU 90 mg/m<sup>2</sup> (1<sup>er</sup> cycle) puis 110 mg/m<sup>2</sup> (Cycles 2 à 6 sauf toxicité) PO J1
  - Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Maximum 2 mg) IV J8 et J9
  - Procarbazine 60 mg/m<sup>2</sup> PO J8 à J21

Bras B : 6 cycles de PCV (1 cycle = 6 semaines) :

- CCNU 90 mg/m<sup>2</sup> (1<sup>er</sup> cycle) puis 110 mg/m<sup>2</sup> (Cycles 2 à 6 sauf toxicité) PO J1
- Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Maximum 2 mg) IV J8 et J9
- Procarbazine 60 mg/m<sup>2</sup> PO J8 à J21

Traitements à débuter : Dans les 6 semaines après la date de randomisation

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

*A tracer sur le formulaire de Recherche Clinique présent dans HM*

Protocole Version 3 du 29 avril 2022

EN-DRC-R4-A6-13 Résumé étude version 2 (MAJ le 20/06/2022)

## E.5 : Essai PLGG Mektric

RESUME
<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)
<b>Titre court :</b> PLGG - MEKTRIC (Gliome de bas grade pédiatrique - essai des inhibiteurs de MEK vs chimiothérapie)
<b>Promoteur:</b> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
<b>Investigateur coordonnateur:</b> Pr Natacha ENTZ-WERLE
<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)
<b>HUS N°:</b> 7830
<b>EudraCT no.:</b> 2020-005786-14
<b>Population à l'étude :</b> Enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un gliome de bas grade nouvellement diagnostiqués non NF1 et non muté à BRAFv600
<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.
<b>Centres de l'étude:</b> Multicentrique en france
<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 NF1 ou de mutation somatique du gène BRAF 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

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 récidive 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 Trametinib (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, Trametinib (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

du passage du bras standard à l'approvisionnement en tramétiuib en cas de rechute/progression
<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.
<b>Critères secondaires :</b> <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>
<b>Critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge : ≥ 1 mois à ≤ 25 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-neuronales 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 spinale sont autorisées</li> <li>• Karnofsky ou Lansky ≥ 50</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 précédent 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 suivant : 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 précédent 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 \times</math> limite supérieure de la normale, phosphatase alcaline <math>\leq 4 \times</math> limite supérieure de la normale, INR/PTT <math>&lt; 1,5 \times</math> limite supérieure de la normale,</li> <li>• Les patients doivent avoir une fonction rénale adéquate dans les 7 jours précédent le dépistage : créatinine sérique <math>&lt; 1,5 \times</math> 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> 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® (Trametinib). 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'uvéite 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 (Trametinib) 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 Trametinib 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, kéroconazole, 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.

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).
<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.
<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).

## E.6 : Essai LUMEN 1-MENINGIOME

<b>Promoteur</b> EORTC Brain Tumor Group	<b>RCP : ONU</b> <b>Organe et situation :</b> Méningiome/Grade 1 à 3 <b>LUMEN1-MENINGIOME/Phase II</b>	<b>Identité patient</b>
<b>Investigateur principal</b> Elodie VAULEON (30.04)	[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTATATE for recurrent meningioma (LUMEN-1) : a randomized phase II study	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>
<b>ARCI</b> Angéline DUCHESNE (30.06)	<b>Critère principal :</b> Survie sans progression (critères RANO)	

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Adult patient  $\geq 18$  years of age
- Histologically confirmed diagnosis of meningioma (all grades, 1-3 per WHO CNS5, are eligible)
- WHO performance status 0-2
- Measurable disease (at least 10 x 10 mm contrast enhancing lesion) on cranial MRI no more than two weeks prior to enrolment.
- Radiologically documented progression of any existing tumour (growth  $> 25\%$  in the last two years) or appearance of new lesions (including intra- and extracranial manifestations)
- Somatostatin receptor (SSTR)-positive confirmed by PET imaging with scan performed within four weeks before randomization (baseline SSTR-PET is considered as positive when meningioma uptake intensity exceeds a SUVmax of 2.3).
- At least one prior surgery and one line of external beam radiotherapy for meningioma, if technically feasible
- Adequate liver, renal and haematological function within four weeks prior to enrolment
  - Neutrophils  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , haemoglobin  $\geq 9 \text{ g/dL}$  or haemoglobin  $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ , platelets  $\geq 100 \times 10^9/L$
  - Total bilirubin  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ , except for patients with Gilbert's syndrome who are excluded if total bilirubin  $> 3.0 \times \text{ULN}$  or direct bilirubin  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$
  - SGPT/ALT and SGOT/AST  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
  - Albumin  $\geq 30 \text{ g/L}$
  - Creatinine clearance  $> 40 \text{ ml/min}$  as calculated by CKD-EPI 2021
- Participants must have the following electrolyte values within normal limits or corrected to be within normal limits with supplements prior to first dose of study medication:
  - Potassium (potassium level of up to 6.0 mmol/L is acceptable at study entry if associated with creatinine clearance  $\geq 60 \text{ mL/min}$  calculated using CKD-EPI formula). Mild decrease below lower limit of normal (LLN) is acceptable at study entry if considered not clinically significant by investigator.
  - Total magnesium, with the exception of magnesium level  $> \text{ULN} - 3.0 \text{ mg/dL}$  (1.23 mmol/L) associated with creatinine clearance  $\geq 60 \text{ mL/min}$  calculated using CKD-EPI formula. Mild decrease below LLN is acceptable at study entry if considered not clinically significant by Investigator.
  - Total calcium (corrected for serum albumin) level of up to 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L) is acceptable at study entry if associated with creatinine clearance  $\geq 60 \text{ mL/min}$  calculated using CKD-EPI formula. Mild decrease below LLN is acceptable at study entry if considered not clinically significant by Investigator.
  - Patients who are receiving corticosteroid treatment with dexamethasone, must be treated with a dose of  $\leq 4 \text{ mg/day}$  (or other corticosteroids equivalent dose) for a minimum of 7 days prior to the initiation of study treatment.

- Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum (or urine) pregnancy test within 72 hours prior to enrolment. A positive urine pregnancy test result must immediately be confirmed using a serum test. A pregnancy test will have to be reported within 7 days prior to the first dose of the study treatment.

**Note:** women of childbearing potential are defined as premenopausal females capable of becoming pregnant (i.e., females who have had any evidence of menses in the past 12 months, with the exception of those who had prior hysterectomy). However, women who have been amenorrhoeic for 12 or more months are still considered to be of childbearing potential if the amenorrhea is possibly due to prior chemotherapy, antiestrogens, low body weight, ovarian suppression, or other reasons.

- Patients of childbearing / reproductive potential should use adequate birth control measures during the study treatment period and for at least 7 months after the last dose of treatment. A highly effective method of birth control is defined as a method which results in a low failure rate (i.e., less than 1% per year) when used consistently and correctly. Such methods include:
  - Combined (oestrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, transdermal)
  - Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, implantable)
  - Intrauterine device (IUD)
  - Intrauterine hormone-releasing system (IUS)
  - Bilateral tubal occlusion
  - Vasectomized partner
  - Sexual abstinence (the reliability of sexual abstinence needs to be evaluated in relation to the duration of the clinical trial and the preferred and usual lifestyle of the patient)
- Female subjects who are breast feeding should discontinue nursing prior to the first dose of study treatment and until 7 months after the last study treatment.
- Before patient's enrolment, written informed consent must be given according to ICH/GCP, and national/local regulations.

#### CRITERES D'EXCLUSION

- Local therapy (surgery and / or radiotherapy) indicated per local investigator. **Note:** in case of patients with multiple meningioma lesions, in whom resection and / or radiotherapy of individual lesions is indicated, patients may be included after local therapy (with a 4-week gap between surgery / end of radiotherapy and start of treatment), if at least one remaining lesion fulfils the inclusion criteria.
- Any prior systemic treatment regardless of the timing.
- Life expectancy is less than nine weeks.
- Prior or concurrent malignancy whose natural history or treatment has the potential to interfere with the safety or efficacy assessment of the study treatment.
- Contraindication to MRI, CT or PET
- Unstable cardiac conditions (congestive heart failure, angina pectoris, myocardial infarction within one year before enrolment, uncontrolled hypertension, clinically significant arrhythmias)
- Psychological, familial, sociological, or geographical conditions could potentially hamper compliance with the study protocol and follow-up schedule.
- Known hypersensitivity to the active substance or to any excipients.

## BILAN D'INCLUSION

**Dans les 4 semaines avant l'inclusion/randomisation :**

- Antécédents médicaux et conditions médicales actuelles
- Informations sur la maladie primitive (date du diagnostic initial, histologie, aspects moléculaires et traitements antérieurs)
- Données démographiques (âge, sexe)
- Outil de dépistage de l'évaluation gériatrique G8 ( $\geq 70$  ans)
- Examen clinique, PS-ECOG
- Signes vitaux : pression artérielle, pouls, poids, taille et température corporelle
- Enregistrement de la dose de corticostéroïdes
- Médicaments concomitants
- ECG à 12 dérivations
- FEVG (échographique ou scintigraphique)
- Biologie locale : hématologie, biochimie, INR
- Questionnaires de qualité de vie : QLQ-C30 (v3), BN-20, IL46
- Échelle NANO
- SSTR-PET (obligatoire)
- Bloc archivé FFPE (optionnel)

**Dans les 2 semaines avant l'inclusion/randomisation :**

- IRM cérébrale
- Scanner thoraco-abdominopelvien (*si cliniquement indiqué*)

**Dans les 3 jours avant l'inclusion/randomisation :**

- Test de grossesse sérique ou urinaire (*si applicable*)

**Prescriptions médicales à fournir**

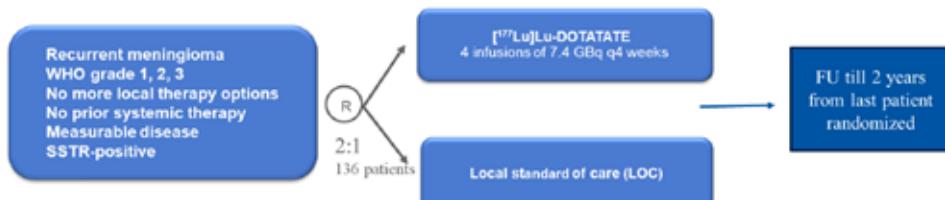
- FEVG (échographique ou scintigraphique)
- IRM cérébrale
- SSTR-PET
- Scanner thoraco-abdominopelvien (*si cliniquement indiqué*)

## TRAITEMENT

**Bras A (experimental) :** [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE en perfusion IV de 7.4 GBq toutes les 4 semaines +/- 1 semaine (4 cycles)

**Bras B (standard) :** au de l'choice investigator

- Hydroxycarbamide : 15 à 30 mg/kg x 1/jour PO
- Bevacizumab : 7,5 ou 15 mg/kg/3 semaines IV
- Sunitinib : 50 mg x 1/jour 4 semaines/6 PO
- Octreotide 20 mg (3 cycles) puis 30 mg/4 semaines IM
- Everolimus : 10 mg x 1/jour PO
- Soins Oncologiques de Support



**Randomisation :** 2:1

**Traitements à débuter :** dans les 3 semaines après la randomisation.

**Tracabilité du recueil du consentement**

*A renseigner dans CR médical d'annonce si le patient signe le jour même*

OU

*Dans l'onglet « Infos complément » du formulaire de Recherche Clinique sur HM le jour du screening.*

**Données nécessaires à l'inclusion**

*A renseigner dans la partie « Données nécessaires à l'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM*

Classification histologique (WHO CNS5)       Grade 1       Grade 2-3

Age       ≤ 60 ans       > 60 ans

Taille de la tumeur       ≤ 43 mm       > 43 mm

Choix de traitement si bras B :

- Hydroxycarbamide
- Bevacizumab
- Sunitinib
- Octreotide
- Everolimus
- Soins Oncologiques de Support

Statut ménopausique : \_\_\_\_\_

Dose de corticoïdes : \_\_\_\_\_

**Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur**

*A renseigner dans la partie « validation des critères d'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM*

## E.7 : Essai E-LUMEN

**Etude ELUMEN : étude de phase 2b, visant à évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement par le 177Lu-DOTATATE (Lutathera®), chez des patients ayant un méningiome réfractaire de grade II/III.**

Mis à jour le 12 novembre 2025

**Type(s) de cancer(s) :**

- Méningiome réfractaire

**Spécialité(s) :**

- Radiothérapie
- Thérapies Ciblées
- Immunothérapie - Vaccinothérapie

**Sexe :**

hommes et femmes

**Catégorie âge :**

Entre 18 et 80 ans.

**Promoteur :**

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy

**Etat de l'essai :**

ouvert aux inclusions

**Avancement de l'essai :**

Ouverture prévue le : -

Ouverture effective le : 29/11/2024

Fin d'inclusion prévue le : 01/03/2026

Fin d'inclusion effective le : -

Dernière inclusion le : -

Nombre d'inclusions prévues:

France: 28

Tous pays: -

Nombre d'inclusions faites :

France: -

Tous pays: -

Nombre de centre prévus :

France: 12

Tous pays: -

## Résumé

Le méningiome, tumeur intracrânienne la plus fréquente du système nerveux central, touche principalement les personnes âgées d'une cinquantaine d'années. Les méningiomes sont généralement subdivisés en deux catégories : les méningiomes a priori non agressifs (grade I) et les méningiomes à haut risque, agressifs (grade II/atypique et III/anaplasique). Les traitements conventionnels actuels des méningiomes sont la chirurgie et la radiothérapie. Lorsque ces traitements ne sont plus envisageables, les méningiomes sont considérés comme réfractaires, quel que soit leur grade, et dans ces cas rares, l'arsenal thérapeutique est réduit aux quelques traitements qui ont montré une efficacité limitée. Les méningiomes réfractaires, et en particulier les méningiomes de grade 2 et 3, ont un très mauvais pronostic avec une survie sans progression à 6 mois (SSP-6) de 26%. Le groupe européen d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie (RANO) recommande que dans tout nouveau méningiome de grades 2 et 3, une thérapie qui atteint une SSP-6 >30% dans les essais de phase II soit considérée comme prometteuse.

En médecine nucléaire, la radiothérapie par récepteur peptidique (Peptide Receptor Radionuclide Therapy ou PRRT) au 177Lu-DOTATATE, actuellement utilisée à titre compassionnel dans les méningiomes réfractaires, déploie un effet similaire à celui de l'octréotide et semble très prometteuse, avec une PFS-6 préliminaire de 94 % et une survie globale à 12 mois (SG-12) de 88 % dans les méningiomes de grade I. Cependant, sa PFS-6 est réduite à 28% avec une SG-12 de 65% dans les méningiomes de grade II et III de l'OMS. Récemment, l'octréotide non radiomarqué et la combinaison d'évérolimus ont atteint une SSP-6 de 55% et une SG-12 de 75% dans une population de 90% de méningiomes de grades II et III mais la présente étude ne vise pas à comparer les analogues radioactifs et non radioactifs.

L'hypothèse de recherche est que l'ajout d'évérolimus inhibiteur de la voie mTOR, va potentialiser l'effet du 177Lu-DOTATATE en augmentant la radiosensibilité des cellules tumorales et ainsi allonger la SSP-6 chez les patients atteints de méningiomes réfractaires de grades II et III.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement avec 177Lu-DOTATATE ou Lutathera® sur la survie sans progression à 6 mois dans le méningiome réfractaire de grade II/III.

Les patients recevront de l'évérolimus débuté 5 jours avant la première administration de 177Lu-DOTATATE (organisée dans les 4 semaines suivant la visite d'inclusion) en continu pendant 7 mois.

Les patients auront des visites de suivi tous les 2 mois (V2, V4, V6 et V8) après l'administration du 177Lu-DOTATATE (tous les 2 mois) avec des scintigraphies pour dosimétrie.

Ils auront également des consultations de suivi programmées 1 mois après chaque cycle de 177Lu-DOTATATE (V3, V5, V7 et V9).

## Population cible

- **Type de cancer :** Méningiome réfractaire
- **Sexe :** hommes et femmes
- **Age :** Entre 18 et 80 ans.

## Références de l'essai

- **N°RECF :** RECF-005909
- **EudraCT/ID-RCB :** 2023-508400-38-00
- **Liens d'intérêt :** <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06126588>

## Caractéristiques de l'essai

- **Type de l'essai :** thérapeutique
- **Essai avec tirage au sort :** Non
- **Essai avec placebo :** Non
- **Phase :** 2
- **Etendue d'investigation :** multicentrique - France

## Détails plus scientifiques

**Titre officiel de l'essai :** Évaluation de l'ajout de l'évérolimus au 177Lu-DOTATATE dans le traitement des méningiomes réfractaires de grades 2 et 3 : essai clinique de phase IIb.

**Résumé à destination des professionnels :** Il s'agit d'une étude nationale multicentrique de phase 2b, non randomisée, visant à évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement par 177Lu-DOTATATE (Lutathera®) sur la survie sans progression à 6 mois chez des patients ayant un méningiome réfractaire de grade II/III. Les patients reçoivent de l'évérolimus, débuté 5 jours avant la première administration de 177Lu-DOTATATE (organisée dans les 4 semaines suivant la visite d'inclusion) en continu pendant 7 mois. Les patients auront une visite de suivi tous les 2 mois après l'administration de 177Lu-DOTATATE (V2, V4, V6 et V8) et auront des scintigraphies pour dosimétrie. Les patients auront des consultations de suivi programmées 1 mois après chaque cycle de 177Lu-DOTATATE (V3, V5, V7 et V9).

**Objectif(s) principal(aux) :** Évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement avec 177Lu-DOTATATE ou Lutathera® sur la SSP-6 dans le méningiome réfractaire de grade II/III.

### Objectifs secondaires :

- Évaluer, dans le méningiome réfractaire de grade II/III, l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au 177Lu-DOTATATE sur la SG-12, la croissance tumorale et la tolérance/toxicité.
- Evaluer l'impact de la dosimétrie tumorale sur la SSP-6 et la SG-12 sera également évalué, et l'évolution sur 6 mois de la qualité de vie sera décrite.

### Critères d'inclusion :

- Patient adulte  $\geq 18$  ans et  $< 80$  ans au moment de la signature du consentement.
- Patients atteints d'un méningiome réfractaire c'est-à-dire après échec des traitements conventionnels ou lorsque la mise en oeuvre du traitement est non réalisable.
- Statut de performance de l'OMS  $\leq 1$ .
- Patient atteint d'un méningiome de grade II ou III, confirmé par l'histologie, ne pouvant être traité par chirurgie ou radiothérapie, et présentant une progression clinique ou radiologique.
- Détérioration clinique ou 10 % au moins du taux de croissance de la tumeur, défini comme le produit des deux plus grands diamètres de la lésion cible dans les 6 mois.
- Expression des récepteurs de la somatostatine déterminée par la TEP/TDM au 68Ga-DOTATOC.
- Patient ayant passé une IRM cérébrale et une TEP au 68Ga-DOTATOC au cours des 2 derniers mois.
- Fonction hématologique : hémoglobine  $\geq 9$  g/dL, polynucléaires neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
- Fonction hépatique : bilirubine totale  $\leq 1,5 \times LSN$  et transaminases  $\leq 2,5 \times LSN$ .
- Fonction rénale : albumine  $\geq 30$  g/l et clairance de la créatinine  $\geq 40$  mL/min (selon la formule Cockcroft-Gault).
- Contraception efficace pour les femmes et les hommes en âge de procréer.

- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Consentement éclairé signé.

#### Critères de non inclusion :

- Intolérance au lactose et mises en garde spéciales mentionnées dans le SmPC de l'évérolimus (Affinitor).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.des RCP du Lutathera.
- Contre-indication au 177Lu- Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV.
- Hypersensibilité à l'évérolimus.
- Les patients ne doivent pas prendre les traitements suivants: Autres dérivés de la rapamycine (sirolimus, temsirolimus, déforolimus) et autres immunosuppresseurs.
- Co-administration avec des inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la pompe d'efflux multi-médicaments P-glycoprotéine (PgP) : Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir.
- Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé pour détecter les effets indésirables décrits dans les informations produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.
- Contre-indication à l'IRM ou à la TEP/TDM 68Ga-DOTATOC.
- Personne visée aux articles L. 3212-1 et L. 3213-1 (soins psychiatriques).
- Patient incapable de se rendre aux visites de suivi sur une période de 12 mois.
- Les patients qui participent à un essai de recherche clinique interventionnelle pendant la durée de l'étude ELUMEN.
- Individus visés aux articles 10, 31, 32, 33 et 34 du règlement (UE) n° 536/2014.
- Femme enceinte, accouchée ou allaitante.
- Adulte faisant l'objet d'une mesure de protection juridique (telle que la tutelle, la curatelle).
- Adulte qui n'est pas en mesure de donner son consentement.

**Critère(s) d'évaluation principal(aux) :** Survie sans progression à 6 mois.

## E.8 : Essai BIOMÈDE-Gliome

Promoteur Gustave ROUSSY	Pôle : ONU Organe et situation : <u>Gliome initial</u> <u>BIOMEDE-Gliome/Phase III</u>	Identité patient
<b>Investigateur principal</b> Elodie VAULEON (30.04) <b>ARCI</b> Nolwenn GUYOT (29.76)	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication <b>Critère principal :</b> Survie sans progression	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Diagnosis Criteria:
  - o **Diagnosis of DIPG (clinical and radiological).** As biopsy is not standard for these tumors, an informed consent is required for the necessary histological verification. [Biopsy-part of BIOMEDE 2.0 trial]  
or
  - o **Histological diagnosis of DIPG** (i.e. H3K28M or EZHIP positive Diffuse Midline Glioma located in the pons) in case the biopsy was performed before study entry. The diagnosis will be defined by 1/ diffuse glioma, 2/ H3K28M mutation or loss of H3K28 trimethylation together with EZHIP overexpression. In this situation, patient will sign the consent after the diagnosis to allow central review and biomarkers assessment thereafter.  
or
  - o **Non-DIPG diffuse midline gliomas (ND-DMG), H3K28M mutant or with H3K28 trimethylation loss together with EZHIP overexpression,** will be eligible for the trial after biopsy or surgery. As biopsy and surgery is considered as standard practice for these locations, informed consent for the biopsy will not be necessary. Patient will sign the consent after the diagnosis to allow central review and biomarkers assessment thereafter.
  - o **Non-DIPG diffuse midline gliomas (ND-DMG)** will be eligible for the trial before the biopsy in case the diagnosis is clinically or radiologically suspected. Informed consent for the biopsy and molecular analysis will be necessary. *Then, if the central pathology review concludes to a ND-DMG with H3K28M mutant or H3K28 trimethylation loss together with EZHIP overexpression, these patients will be eligible for the treatment part of the trial.*
- Eligible for a biopsy, or biopsy material available for the biomarker assessment.
- Age > 6 months, with no upper age limit. Children between 6 months and 3 years will be discussed on a case by case basis for inclusion in the study for the feasibility of the stereotactic biopsy.
- Eligible for cerebral or craniospinal radiotherapy.
- Tumor at diagnosis: no prior chemotherapy for the present cancer; no prior cerebral radiation therapy even for another neoplasm. Surgery is allowed when performed for diagnostic or therapeutic purpose.
- Metastatic diseases or spinal tumors allowed; in this case, patients would receive craniospinal or spinal radiotherapy and medical treatment (everolimus or ONC201) will be postponed and only started after the end of radiotherapy.
- Patients must be affiliated to a social security system or beneficiary of the same according to local requirements.
- Written informed consent from parents/legal representative, patient, and age-appropriate assent before any study-specific procedures are conducted according to local, regional or national guidelines.

- Patient enrolled in the BIOMEDE 2.0 study
  - Life expectancy > 12 weeks after the start of study treatment.
  - Histological diagnosis of DIPG (as per the WHO criteria) confirmed by central pathology review,  
or  
Typical radiology of a DIPG (mandatory central radiological review) as well as the short clinical history (less than three months of pre-existing symptoms) in case of suspected DIPG but no histological confirmation (biopsy not informative),  
or  
Histological diagnosis of ND-DMG confirmed by central pathology review, with:
    - o mutation in the histone H3.1, H3.2, H3.3 genes
    - o loss of H3K28me3 and EZHIP overexpression by immunohistochemistry.
  - Karnofsky performance status scale or Lansky Play Scale > 50%. The PS should not take the neurologic deficit per se into account. NB: Children and adults with a worse performance status due to glioma-related motor paresis can be included.
  - Effective and appropriate contraception for patients (male and female) of reproductive potential during their entire participation in the study and during 6 months after the end of treatment. Effective contraception is defined in Appendix 5.
  - Negative pregnancy test (serum beta-HCG or urinary test) evaluated within one week prior randomization in sexually active females of reproductive potential.
  - Absolute neutrophil count >  $1.5 \times 10^9/l$ , Platelets >  $100 \times 10^9/l$ .
  - Total bilirubin <  $1.5 \times ULN$ , AST and ALT <  $2.5 \times ULN$ .
  - Serum creatinine <  $1.5 \times ULN$  for age. If serum creatinine >  $1.5 \times ULN$ , creatinine clearance must be >  $70 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$  (as per local practice).
  - Normal coagulation tests within the local reference ranges.
  - Written informed consent from parents/legal representative, patient, and age-appropriate assent before randomization according to local, regional or national guidelines.
-

#### CRITÈRES D'EXCLUSION

- Uncontrolled spontaneous massive intratumor bleeding. Patients with post-operative bleeding will be allowed to enter the study provided the hemorrhage is controlled. Same rule applies for the other post-operative complications (infection, CSF leakage, absence of wound closure, subdural collection...).
- Any other concomitant anti-cancer treatment not foreseen by this protocol is not allowed, except corticosteroids and Bevacizumab which are allowed during the protocol. Bevacizumab is not allowed before and until 15 days after the surgery. The use of bevacizumab or corticosteroids will be taken into account when judging the possibility of progression/pseudoprogression.
- Any other cancer diagnosed during the last 5 years.
- Uncontrolled intercurrent illness or active infection.
- Any other co-morbid condition that in the investigator's opinion would impair study participation.
- Unable for medical follow-up (geographic, social or mental reasons).
- Patient previously treated with irradiation on the brainstem for another neoplasm.
- Participation in another clinical study with an investigational product while on study treatment.
- Patient under guardianship or deprived of his/her liberty by a judicial or administrative decision or incapable of giving his/her consent.
- Current organ toxicity > grade 2 according to the NCI-CTCAE version 5.0 (see Appendix 2) especially cardiovascular or renal disease (including but not limited to: congenital long QT syndrome, nephrotic syndrome, glomerulopathy, uncontrolled high blood pressure despite adequate treatment).
- ONC201 administration should be avoided for patients with:
  - o Prolongation of QT/QTcF interval (QTc interval > 480 milliseconds) preferably using Frederica's QT correction formula on two ECGs separated by at least 48 hours.
  - o A history of Torsades de pointes or heart failure, hypokalemia, or family history of prolonged QT Syndrome.
  - o Required concomitant use of medication(s) known to prolong the QT/QTc interval.

In this case, patients will be treated in the Everolimus arm without randomization (except if contra-indication to Everolimus).

- Pregnant or breastfeeding women.
- Patients with chronic HBV disease compatible with the trial are not excluded from the study. These patients randomized to everolimus treatment will have regular viral load monitoring throughout the study.
- Patients taking strong P450 inhibitors or inducers or PgP inhibitors are not excluded from the study but drug concentration of everolimus should be monitored carefully to avoid toxicity. Preferably alternative medications should be considered. See Appendix 4 for a list of CYP3A4 Inducers and inhibitors.
- Patient with known congenital galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption will not be randomized and will be treated in the ONC201 arm (except if contra-indication to ONC201).
- Patients with known hypersensitivity to any component of Everolimus (active substance, other rapamycin derivatives or excipients) will not be randomized and will be treated in the ONC201 arm (except if contra-indication to ONC201).
- Patients with known hypersensitivity to any component of ONC201 (drug product or excipients) will not be randomized and will be treated in the Everolimus arm (except if contra-indication to Everolimus).

## E.9 : Essai ACSÉPEMIGATINIB

<b>Promoteur</b> Unicancer	<u>RCP :</u> NA <u>Organe et situation : Tumeurs solides</u> <u>ACSEPEMIGATINIB-TSOLIDE /Phase II</u>	<b>Identité patient</b>
	<b>Investigateur principal</b> Elodie VAULEON (30.04)	
<b>IARC</b> Maud MATHIEU (31.59), Angelina DUCHESNE (30.06)	<p>Essai de phase II évaluant l'efficacité du pemigatinib chez des patients atteints d'une tumeur solide récurrente et/ou métastatique présentant une altération du FGFR.</p> <p><b>Critère principal :</b> Proportion de patients présentant une réponse objective ou une diminution d'au moins 30 % de la cinétique de croissance de la tumeur à la progression de la maladie sous le traitement de l'étude par rapport à celle calculée à partir des deux évaluations de la tumeur avant le traitement</p>	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>

### CRITÈRES D'INCLUSION

1. Histologically or cytologically confirmed solid tumor
2. Patient with locally recurrent unresectable and/or advanced or metastatic disease harboring a FGFR1,2,3 fusion/rearrangement or mutation (cf appendix 8 of the protocol)
3. Age  $\geq$  18 years
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of  $\leq 2$
5. Patient for whom there is no appropriate therapeutic alternative and for whom a FGFR inhibitor is indicated by the institution or the regional multidisciplinary consultation meeting and who may derive a benefit, according to the physician assessment
6. Estimated life expectancy  $>3$  months
7. Measurable disease according to RECIST1.1, whatever the disease location. Tumor lesions located in a previously irradiated area, or in an area subjected to other loco-regional therapy, are considered measurable if progression has been clearly demonstrated in the lesion.
8. Availability of 2 pre-treatment tumor evaluations performed with an interval of at least 4 weeks and no more than 3 months between the examinations (CT or MRI, but same technics for both) and without any cancer treatment during this period
9. Patient with a minimal trend at 0.1 mm/day increase in tumor growth kinetics between pre-treatment and baseline scan, as assessed by the investigator
10. Adequate hematologic function: ANC  $> 1.5 \times 10^9 /L$ ; platelets  $> 75 \times 10^9 /L$ ; haemoglobin  $> 9.0 \text{ g/dL}$ . Transfusion is allowed with a 2-week washout period before treatment initiation
11. Adequate hepatic function: ALT and AST  $< 2,5 \times \text{ULN}$  ( $\leq 5 \times \text{ULN}$  for liver metastasis); total bilirubin  $< 1.5 \times \text{ULN}$  ( $< 2.5 \times \text{ULN}$  if Gilbert's syndrome or liver metastasis); ALP  $< 3 \times \text{ULN}$
12. Adequate renal function: serum creatinine clearance  $> 30 \text{ mL/minute}$  based on Cockroft-Gault formula
13. Value of serum phosphate  $\leq \text{ULN}$  and value of serum calcium within institutional normal range (or serum albumin-corrected calcium within normal range when serum albumin is outside of the normal range)
14. Potassium levels within institutional normal range; supplementation can be used to correct potassium level during the screening.
15. Men, and women of childbearing potential (WOCBP) must agree to use adequate contraception for the duration of trial participation and for at least one week after the last dose of pemigatinib. Men must also agree to not donate sperm and women must agree to not donate oocytes during the specified period
16. Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test performed within 14 days before treatment initiation
17. Patient is affiliated to a social security system
18. Patient must have signed a written informed consent form prior to any trial specific procedures. When the patient is physically unable to give their written consent, a trusted person of their choice, independent from the investigator or the sponsor, can confirm in signing the patient's consent.

## CRITÉRES D'EXCLUSION

1. Hematologic malignancies
2. Known hypersensitivity or severe reaction to pemigatinib or excipients of pemigatinib (refer to the Investigator Brochure)
3. Patient with a disease and a FGFR alteration covered by a marketed indication for any selective FGFR inhibitor (e.g cholangiocarcinoma with FGFR2-fusion or a FGFR mutation are not eligible, while FGFR1 or 3 fusion are eligible)
4. Patient who received prior selective FGFR inhibitor
5. Patient who can be included in a recruiting study assessing FGFR inhibitor (including pemigatinib)
6. Current evidence of clinically significant corneal or retinal disorder as confirmed by ophthalmologic examination
7. Other current malignancy, with the exception of adequately treated cone-biopsied *in situ* carcinoma of the cervix uteri and basal or squamous cell carcinoma of the skin. Cancer survivors, who have undergone potentially curative therapy for a prior malignancy, have no evidence of that disease for 5 years or more and are deemed at negligible risk for recurrence, are eligible for the trial
8. History of calcium and phosphate hemostasis disorder or systemic mineral imbalance with ectopic calcification of soft tissues (exception: commonly observed calcifications in soft tissues such as skin, kidney tendon, or vessels due to injury, disease, or aging in the absence of systemic mineral imbalance)
9. Significant gastrointestinal disorder(s) that could interfere with absorption, metabolism, or excretion of pemigatinib
10. Inability to swallow and retain oral medication
11. Clinically significant or uncontrolled cardiac disease, including unstable angina, acute myocardial infarction within 6 months from Day 1 of study drug/treatment administration, New York Heart Association Class III or IV congestive heart failure, and uncontrolled arrhythmia (participants with pacemaker or with atrial fibrillation and well-controlled heart rate are allowed)
12. History or presence of an abnormal ECG that, in the investigator's opinion, is clinically meaningful. A screening QTcF interval > 480 ms is excluded.
13. Evidence of active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection (defined as elevated transaminases or cirrhosis; chronic HBV/HCV infection with no cirrhosis and no elevated transaminases is allowed)
14. Known HIV infection except if undetectable viral load
15. Other active chronic or current infectious disease requiring systemic antibiotic, antifungal, or antiviral treatment within 2 weeks before enrollment (participants with asymptomatic chronic infections on prophylactic treatment are allowed)
16. Prior anticancer therapy, including radiotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, chemotherapy or other investigational agents within the last 4 weeks (6 weeks for nitrosoureas and mitomycin C). A 1-week washout is permitted for palliative radiation to non-CNS disease. Patients must have recovered ( $\leq$  Grade 1) from AEs from previously administered therapies or local treatments before treatment initiation (excluding alopecia, anemia and decreased creatinine clearance)
17. Use of any potent CYP3A4 inhibitors or inducers or moderate CYP3A4 inducers within 14 days or five half-lives (whichever is shorter) before the first dose of study drug
18. Any condition which in the Investigator's opinion makes it undesirable for the subject to participate in the trial or which would jeopardize compliance with the protocol
19. Inability or unlikelihood of the participant to comply with the dose schedule or with the medical evaluations and follow-up required by the trial because of geographic, familial, social, or psychological reasons
20. Women who are pregnant or breastfeeding
21. History of hypovitaminosis D requiring supraphysiologic doses (eg, 50,000 UI/weekly) to replenish the deficiency
22. Participation in another therapeutic trial within the 30 days prior to inclusion
23. Individuals deprived of liberty or placed under protective custody or guardianship.

**Traitements et aliments interdits :**

1. Utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4
2. Toute utilisation concomitante d'un inhibiteur du FGFR
3. Tout autre médicament expérimental de l'étude, quelle qu'en soit l'indication
4. Utilisation antérieure de ~~regorafenib~~
5. Utilisation de tout médicament anticancéreux autre que le médicament à l'étude testé dans le cadre de ce protocole
6. Les médicaments liant le phosphate à base de calcium
7. Vin rouge, oranges de ~~Saville~~, pamplemousse, pomélos, agrumes exotiques.

**BILAN D'INCLUSION**

**Dans les 28 jours avant le début de traitement :**

8. Consentement éclairé écrit daté et signé
9. Examen clinique + ECOG
10. Signes vitaux (Taille, Poids, TA, T°C, FC, FR)
11. ECG
12. Calcul de la cinétique tumorale
13. Bandelette urinaire
14. Sérologie hépatite B et C
15. Examen ophtalmologique
16. Analyse centralisée : ~~ADNct~~
17. Bloc tumoral archivé
18. Questionnaire EORTC QLQ-C30

**Prescription médicales à fournir**

- CT-Scan ou IRM  
 Examen ophtalmologique

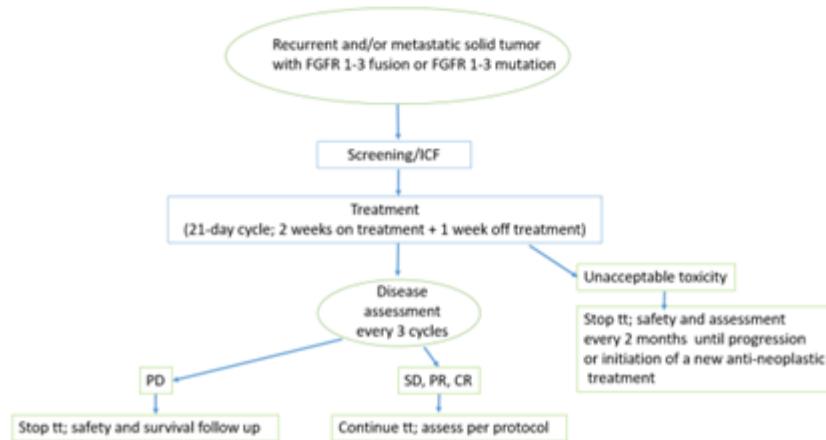
**Dans les 14 jours avant le début de traitement :**

1. Bilan biologique : NFS, Plaquettes, Ionogramme complet (Chlore, Sodium, Potassium, Calcium, Albumine, LDH, Glucose, Créatinine selon ~~Cockcroft~~, Protéines totales), BH complet (Bilirubine directe et totale, Troponine, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines), TP, INR, TCA, Amylase, Lipase, Magnésium, Phosphore, Acide urique, Urée, Vitamine D, PTH
2. Test de grossesse sanguin (*si applicable*)

**Dans les 7 jours avant le début de traitement :**

1. CT-Scan ou IRM  
 Deux évaluations tumorales par scanner ou IRM sont nécessaires avant le C1J1  
 Elles doivent être espacées d'au moins 4 semaines et, au plus, de 3 mois.  
 La première imagerie est réalisée en standard avant la signature du consentement et la deuxième dans les 7 jours avant le début du traitement.

**TRAITEMENT**



Pemigatinib 13,5mg 1 fois/jour (PO) pendant 14 jours, puis 7 jours de pause

**Randomisation :** NA

**Traitement à débuter :** dans les 28 jours après la signature du consentement

**Tracabilité du recueil du consentement**

A renseigner dans CR médical d'annonce si le patient signe le jour même ou dans l'onglet « Infos complément » du formulaire de Recherche Clinique sur HM le jour du screening.

**Données nécessaires à l'inclusion**

A renseigner dans la partie « Données nécessaires à l'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

**Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur**

A renseigner dans la partie « validation des critères d'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

 <b>Référence : EN-DRC-R4-A6-13</b> <b>Version : 3</b>	<b>Résumé</b>	<b>Date d'application :</b> <b>29/08/2024</b>  <b>Délai de révision :</b> <b>2 ans</b>  <b>Page 2 sur 2</b>
---	---------------	---

<b>Rédaction :</b>	<b>Validation :</b>	<b>Approbation :</b>
<b>Fonction :</b> Attaché(e) de Recherche Clinique  <b>Nom :</b> BOUGUET Morgan, DUBOULLAY Hugo	<b>Fonction :</b> Directeur de la Recherche Clinique  <b>Nom :</b> Dr LESIMPLE Thierry	<b>Fonction :</b> Directrice Qualité, Risques et Evaluation  <b>Nom :</b> MAINGUY Marie