

E.2 : ESSAI BIOMEDE



SYNOPSIS BIOMEDE

NUMÉRO EUDRACT	2014-001929-32	N° VERSION ET DATE	2.0 du 03/09/2015
CODE PROMOTEUR	CSET 2014/2126		
ACRONYME	BIOMEDE		
TITRE	<p>" Thérapeutiques ciblées sur les biomarqueurs dans les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral "</p> <p><u>Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication</u> : BIOMEDE</p>		
POPULATION DE L'ETUDE	Enfants, adolescents and jeunes adultes avec une gliome diffus infiltrant du tronc cérébral nouvellement diagnostiqué		
PROMOTEUR	<p>Gustave Roussy 114, Rue Eduard Vaillant 94 805 Villejuif Cedex France</p>		
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	<p>Dr Jacques Grill Département de Cancérologie de L'Enfant et de l'Adolescent Gustave Roussy, Villejuif.</p>		
COMITE DE PILOTAGE	<p>Pr Stéphanie Puget (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris) Dr Pierre Leblond (Centre Oscar Lambret, Lille) Pr Nathalie Boddaert (Hôpital Necker, Paris) Dr Christian Carrie (Centre Léon Bérard, Lyon) Dr Marie-Cécile Le Deley (Gustave Roussy, Villejuif)</p>		
PHASE DE L'ESSAI	Phase II		
CENTRES DE L'ETUDE	45 centres : 25 en France , 20 centres en Europe		
RATIONNEL DE L'ETUDE	<p>Les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral apparaissent presque exclusivement chez l'enfant et l'adolescent et représentent quinze à vingt pourcents des tumeurs de la fosse postérieure. Même s'il s'agit d'une des tumeurs malignes les plus fréquentes chez l'enfant, son incidence n'est que de 30 à 40 nouveaux cas par an en France.</p> <p>Leur présentation est stéréotypée avec une histoire clinique courte combinant des atteintes des paires crâniennes avec une atteinte des voies longues et un aspect IRM particulier et cela suffit souvent à établir le diagnostic avec une probabilité élevée.</p> <p>Leur pronostic est toujours défavorable; la survie globale médiane est de 9 à 10 mois en général et la plupart des patients eurent dans les 2 ans qui suivent le diagnostic (Kaplan 1996, Hargrave 2006). Les gliomes malins infiltrants le tronc cérébral représentent par conséquent le plus grand défi en oncologie pédiatrique; malgré de nombreuses études collaboratives nationales, la survie des patients ne s'est pas améliorée dans les trente voire cinquante dernières années (Hargrave 2009). Il n'y a pas de facteur pronostique validé.</p> <p>Excepté la radiothérapie, aucun autre traitement n'a été validé.</p> <p>Plusieurs médicaments ciblés ont été testés dans le traitement des gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral (Pollack 2007 Haas-Kogan 2008, Geoerger, 2011), sans rechercher la présence de la cible dans la tumeur.</p> <p>La revue critique des paradigmes de ces essais thérapeutiques laissent apparaître l'existence de survivants à long-terme, c'est à dire des patients vivants plus de deux ans après le diagnostic, pour</p>		

	<p>lesquels on pourrait penser que le traitement a été efficace. Jusqu'ici, ces nouveaux médicaments ont été essayés les uns après les autres en recherchant un traitement efficace chez la plupart des patients, c'est à dire susceptible d'augmenter la survie médiane des patients. Ils ont tous été rejetés comme inefficaces. Cependant on pourrait critiquer ce critère et retenir l'efficacité d'un traitement sur l'augmentation du nombre de longs survivants, par exemple à deux ans.</p> <p>Nous proposons pour cette étude un changement de paradigme pour le choix du traitement, en utilisant une analyse de biomarqueurs pour choisir les drogues les plus probablement efficaces.</p> <p>Le développement des thérapies ciblées pour les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral a été limité jusqu'ici par l'absence de données biologiques. Il est crucial d'acquérir ces données pour comprendre l'oncogénèse de ces gliomes. Malgré l'absence de dangerosité de la biopsie des tumeurs dans le tronc cérébral, la plupart des équipes de neurochirurgie n'utilise les biopsies stéréotaxiques pour les formes cliniquement ou radiologiquement atypiques. Jusqu'il y a peu, il n'y avait pas d'étude génétique systématique et le peu de données disponibles étaient confondues par l'inclusion de cas autopsiques ou atypiques (Louis, 1993; Gilbertson 2003; Okada, 2008; Zarghooni 2010; Broniscer, 2010; Wu, 2012 and Schwartzentruber, 2012).</p> <p>Les équipes françaises de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) et du consortium européen "Innovative Therapies in Children with Cancer (ITCC)" ont décidé il y a quelques années de réaliser des biopsies systématiques pour confirmer le diagnostic et rechercher la présence de certaines cibles thérapeutiques pour l'inclusion dans un essai thérapeutique (Geoerger, 2009; Geoerger, 2010). Une partie de cette expérience a été rapportée par l'équipe de neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades, confirmant le faible risque de complication de la procédure de biopsie stéréotaxique par voie transcérébelleuse (Roujeau, 2007). Les spécimens ont pu être utilisés pour des analyses immunohistochimiques, génomiques (CGHarray), transcriptomiques et du séquençage. Les données ainsi générées (Puget, 2012) servent de rationnel pour le protocole BIOMEDE. Nous avons démontré que les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral étaient différents de ceux des autres localisations avec l'exception de certaines tumeurs thalamiques. Nous avons identifié deux groupes distincts en fonction de leur profil biologique: un groupe de type mésenchymateux surexprimant des marqueurs pro-angiogéniques et de cellules souches et l'autre présentant un aspect oligodendroglial et surexprimant le PDGFRA parfois après amplification génique.</p> <p>Trois cibles actionables ont été fréquemment identifiées et surexprimées dans ces tumeurs:</p> <p>1) EGFR le plus souvent surexprimé (Geoerger, 2011; Gilbertson,2003).</p> <p>2) Activation de la voie mTOR: l'expression de PTEN est perdue dans 90% des tumeurs (Geoerger, 2010) et s'accompagne d'une activation de la voie mTOR (Zarghooni, 2010). Des pertes de PTEN sont rarement trouvées mais la perte d'hétérozygotie est plus fréquentes (Zarghooni, 2010; Warren, 2012; Puget, 2012). De plus, près de la moitié des tumeurs ont des mutations activatrices dans la voie mTOR (Taylor, 2014).</p> <p>3) Gain ou amplification ou mutation de PDGFRA (Puget 2012; Zarghooni 2010, Paugh 2011; Paugh 2013). Les fréquences de ces</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>anomalies initialement élevée dans les études autopsiques semblent moins fréquentes dans nos études récentes réalisées sur des biopsies au diagnostic (Puget, 2012; Taylor, 2014).</p> <p>La valeur pronostique de ces biomarqueurs a été étudiée rétrospectivement chez les patients traités dans des essais antérieurs (Geoerger 2010, Chassot 2011). Ni l'expression d'EGFR, ni la perte d'expression de PTEN ne sont associées à la survie. Par contre, l'amplification de PDGFRA ou la surexpression de la signature transcriptomique associée à l'amplification de PDGFRA sont significativement associées à une survie plus courte (Puget, 2012).</p> <p>D'autres cibles potentielles répertoriées pourraient servir pour de nouveaux développements thérapeutiques:</p> <p>4) mutations activatrices de ACVR1/ALK2 (Taylor, 2014). Des agents ciblant spécifiquement cette protéine sont développés (Sanvitale 2013) mais il faut noter que ce récepteur est aussi l'une des cibles accessoires du dasatinib.</p> <p>5) mutations et amplifications/gains de MET (Taylor 2014, Puget 2012, Paugh, 2011). De nombreux inhibiteurs de MET sont en développement et certains devraient devenir disponibles en cours d'étude.</p> <p>6) mutations des histones H3 qui empêchent la triméthylation répressive sur la Lysine 27 (Bender 2013, Lewis 2013; Chan 2013). Cette perte de triméthylation des histones H3 en K27 est détectable en immunohistochimie et devenir de ce fait un marqueurs diagnostique car ces anomalies sont présentes dans plus de 90% des tumeurs. Le type d'histone mutée pourrait bien aussi avoir un impact pronostique (Castel, submitted; Khuong-Quang 2012).</p> <p>Trois classes de drogues ont été évaluées dans cette pathologie: les inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (Porkka 2010; Geoerger 2011), les inhibiteurs de tyrosine-kinase de PDGFRA (Pollack 2007, Geoerger 2009, Broniscer 2013) les inhibiteurs de mTOR (Geoerger 2012). Les doses recommandées seules (pour les trois drogues de l'essai BIOMEDE) ou en association avec la radiothérapie (pour le dasatinib et pour l'erlotinib) ont été définies chez l'enfant. Des réponses antitumorales ont même été décrites dans les gliomes diffus infiltrants du tronc cérébral chez l'enfant avec ces types d'agents. Les inhibiteurs de mTOR ont été utilisés seulement chez l'adulte en combinaison avec la radiothérapie mais sans toxicité cumulative (Sarkaria 2010 & 2011; Chinnaiyan 2013).</p> <p>Nous pensons donc qu'une phase I n'est plus nécessaire pour aucun de ces médicaments même si la toxicité en cours de radiothérapie et à distance sur le long terme sera surveillée particulièrement.</p> <p>Dans cette étude, la majorité des patients recevra un traitement qui cible a priori une anomalie identifiée dans la biopsie. De plus, les patients ne recevront pas un médicament contre une cible qui n'est pas exprimé dans leur tumeur.</p> <p>Comme les données que nous avons générées <i>in vitro</i> suggèrent que le dasatinib pourrait être une des drogues les plus efficaces indépendamment du statut de PDGFRA, une étude comparative</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>randomisée de son efficacité avec celle des autres deux médicaments est prévue. Par contre, en l'absence d'expression de EGFR ou de perte de PTEN, l'administration d'erlotinib ou d'everolimus respectivement n'est pas justifiée (Goerger 2010, Andreiuolo soumis).</p> <p>Pour offrir aux patients la meilleure option thérapeutique correspondant à la présence d'un biomarqueur donné dans le cadre d'un programme de recherche et éviter des périodes sans protocole, BIOMEDE est un « programme chapeau » capable d'évaluer de nouvelles molécules en fonction des cibles présentes qui seront identifiées en cours d'étude.</p> <p>De façon similaire à l'approche flexible développée par Sydes et al. (Sydes 2012), nous proposons d'arrêter un bras de traitement au vu des analyses intermédiaires en cas de manque d'efficacité et de rajouter éventuellement de nouveaux bras de traitement. Ce design flexible prenant en compte les biomarqueurs est un moyen unique pour introduire rapidement des molécules prometteuses dans cette maladie dévastatrice et rare.</p> <p>L'essai actuel ciblé sur l'évaluation d'erlotinib, everolimus et dasatinib représente la première partie de « programme chapeau ».</p>
<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE</p>	<p><u>Objectif Principal</u> Evaluer l'efficacité de l'erlotinib, de l'everolimus et du dasatinib en combinaisons avec la radiothérapie sur la survie globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en comparaison aux autres médicaments de l'étude en considérant les sous-groupes de patients randomisés en fonction des données biologiques de la tumeur (comparaisons internes par paires) - en comparaison aux contrôles historiques <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer la survie globale à deux ans (en comparaison aux deux autres médicaments et aux contrôles historiques). - Evaluer la tolérance de chacun des trois médicaments administrés en combinaison avec la radiothérapie et seuls pendant toute la durée du traitement. - Evaluer l'efficacité sur la survie sans récurrence de l'erlotinib, de l'everolimus et du dasatinib (en comparaison aux deux autres médicaments et aux contrôles historiques). - évaluer la stratégie globale en estimant la survie globale et la survie sans progression de la population entière traitée dans l'étude (sans distinction du type de drogue) et en la comparant aux contrôles historiques. <p><u>Objectifs Exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - étudier l'association entre les biomarqueurs connus de la voie de signalisation ciblée et la réponse au traitement en terme de survie. - décrire de nouvelles anomalies biologiques dans les tumeurs et leur corrélation avec la réponse au traitement. - décrire l'effet du traitement sur l'IRM structurale et fonctionnelle. Le pourcentage de pseudoprogression, en particulier, sera déterminé précisément car il peut atteindre 25% (Chassot, 2011).
<p>DESIGN DE L'ETUDE</p>	<p>L'étude présente est multicentrique, randomisée, ouverte de phase II comparant l'efficacité de l'erlotinib, de l'everolimus et du dasatinib. Comme tous les patients ne sont pas éligible pour la comparaison des trois médicaments, l'étude comportera trois sous-essais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - R1: erlotinib versus dasatinib

	<ul style="list-style-type: none"> - R2: everolimus versus dasatinib - R3: erlotinib versus everolimus versus dasatinib <p>Les critères d'éligibilité pour les différents sous-essais seront basés sur la surexpression d'EGFR et la perte d'expression de PTEN, détectés par immunohistochimie.</p> <table border="1" data-bbox="568 568 1340 801"> <thead> <tr> <th>Profil Biomarqueurs</th> <th>%</th> <th>Sous-essai et traitement alloué</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EGFR+ seul</td> <td>4.25%</td> <td>R1: erlotinib vs dasatinib</td> </tr> <tr> <td>perte de PTEN isolée</td> <td>38.25%</td> <td>R2: everolimus vs dasatinib</td> </tr> <tr> <td>EGFR+ /perte PTEN</td> <td>38.25%</td> <td>R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib</td> </tr> <tr> <td>Aucun</td> <td>4.25%</td> <td>Cohorte dasatinib (non randomisé)</td> </tr> <tr> <td>Non concluant</td> <td>15%</td> <td>R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le design sera adaptatif car il pourra être modifié en fonction de l'addition d'un 4e bras de traitement (une nouvelle drogue associée à un nouveau biomarqueur) ou du remplacement d'un bras de traitement jugé inefficace par une analyse intermédiaire par ce nouveau bras de traitement.</p>	Profil Biomarqueurs	%	Sous-essai et traitement alloué	EGFR+ seul	4.25%	R1: erlotinib vs dasatinib	perte de PTEN isolée	38.25%	R2: everolimus vs dasatinib	EGFR+ /perte PTEN	38.25%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib	Aucun	4.25%	Cohorte dasatinib (non randomisé)	Non concluant	15%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib
Profil Biomarqueurs	%	Sous-essai et traitement alloué																	
EGFR+ seul	4.25%	R1: erlotinib vs dasatinib																	
perte de PTEN isolée	38.25%	R2: everolimus vs dasatinib																	
EGFR+ /perte PTEN	38.25%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib																	
Aucun	4.25%	Cohorte dasatinib (non randomisé)																	
Non concluant	15%	R3: erlotinib, everolimus vs dasatinib																	
<p>CRITERES D'ELIGIBILITE</p>	<p>Critères d'éligibilité pour l'étude BIOMEDE (pre-screening pour les trois sous-essais)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de gliome diffus infiltrant du tronc cérébral (selon les critères cliniques et radiologiques classiques ou histologiques si la biopsie a été réalisée avant l'entrée dans l'étude) - Pas de traitement préalable par chimiothérapie ou radiothérapie - NB : Maladie métastatique autorisée. Les patients métastatiques sont éligibles pour l'étude (y compris pour la randomisation sous réserve que le diagnostic de DIPG soit confirmé). Dans ce cas, la radiothérapie devra débuter dans les 3 semaines suivant la biopsie et le traitement par thérapie ciblée ne pourra débuter qu'à la fin de la radiothérapie. - Age > 6 mois et < 25 ans. L'inclusion des enfants âgés de moins de 3 ans doit être discutée avec l'investigateur coordonnateur avant . - Eligible pour une biopsie, ou biopsie réalisée dans un but diagnostique avec du matériel disponible pour des analyses complémentaires - Eligible pour une radiothérapie encéphalique - Patient couvert par une assurance santé - Consentement éclairé pour l'étude signé par le patient, ou ses deux parents ou son tuteur légal pour la réalisation de la biopsie. <p>Critères de non éligibilité pour l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intratumorale massive - Tout autre traitement anti-cancéreux concomittant - Tout autre cancer dans les cinq dernières années - Maladie intercurrente non contrôlée ou infection active - Toute autre co-morbidité qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait nuire à la participation à cette étude - Patient présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, 																		

	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté de suivi médical quelle qu'elle soit - Patient ne remplissant pas un des critères d'éligibilité - Patient déjà irradié sur le cerveau - Femme enceinte ou en cours d'allaitement <p>N.B.: Un patient présentant une hypersensibilité connue à l'un médicament ou à ses excipients peut participer à l'étude et recevoir l'un des autre(s) médicament (s) expérimentaux.</p> <p>Critères d'éligibilité communs à tous les sous-essais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic histologique de gliome diffus infiltrant du tronc cérébral (grade II, III, IV de l'OMS), confirmé par une revue centralisée incluant la recherche de la perte de triméthylation de la Lysine 27 des histones H3 (H3K27me3) par immunohistochimie ou la présence d'une mutation K27M dans l'un des gènes d'histone H3. Les patients sans critères de diagnostic cliniques et radiologiques classiques mais avec les critères biologiques sont éligibles. - Espérance de vie estimée supérieure à 12 semaines. - Karnofsky ou Lansky > 50%. En ne tenant pas compte du déficit neurologique - Neutrophiles > 1.5 x 10⁹/l, Plaquettes > 100 x 10⁹/l - Bilirubine totale < 1,5 x ULN, AST et ALT < 2,5 x ULN - Créatinine sérique < 1,5 X ULN for age - Coagulation normale - Pas de toxicité d'organe > grade 2 selon la classification NCI-CTCAE version 4.0 (notamment maladies cardiovasculaires, pulmonaires ou rénales (dont syndrome congénital d'allongement du QT, syndrome néphrotique, glomérulopathie, tension élevée incontrôlée malgré un traitement adapté, maladie interstitielle pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire). En cas de maladie cardiovasculaire connue ou suspectée, l'avis d'un cardiologue sera demandé avant la randomisation du patient dans l'étude puisque qu'une cardiopathie préexistante représente une contre-indication au dasatinib. - Test de grossesse négatif pour les femmes (serum β-HCG) et contraception efficace pour les patients (hommes et femmes) en âge de procréer. - Consentement éclairé pour l'étude signé par le patient, ou ses deux parents ou son tuteur légal pour la randomisation et le traitement. <p>Eligibilité pour les sous-essais</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil biologique compatible avec le médicament de l'étude - absence de contreindication aux médicaments évalués
<p>TRAITEMENTS</p>	<p><u>Tarceva® (erlotinib)</u>: comprimés à 25 mg et 100 mg. Dose prescrite = 125 mg/m²/jour par voie orale une fois/jour.</p> <p><u>Votubia® (everolimus)</u>: comprimés à 2.5 mg. Dose prescrite = 5 mg/m²/jour par voie orale une fois/jour.</p> <p><u>Sprycel® (dasatinib)</u>: comprimés à 20 mg et 50 mg. Dose prescrite 85 mg/m²/ dose par voie orale deux fois/jour (i.e. 170 mg/m²/jour).</p> <p>Ajustement des doses à la semaine.</p> <p>Durée maximale de traitement = 18 mois</p>

	<p><u>Radiothérapie</u> 54 Gy sur 6 semaines. La Radiothérapie devra commencer dans les trois semaines suivant la biopsie. Le traitement par radiothérapie devra être programmé dès que la date de la biopsie est connue (entre 10 et 21 jours après la date programmée de la biopsie).</p> <p>Le traitement par thérapie ciblée devra débuter au Jour 1 (J1) de la radiothérapie.</p> <p>En cas de maladie métastatique, le traitement par thérapie ciblée ne sera pas administré en même temps que la radiothérapie. La radiothérapie devra commencer dans les 3 semaines suivant la réalisation de la biopsie. Le traitement par thérapie ciblée ne commencera qu'à la fin de l'irradiation.</p> <p>En cas de maladie métastatique, le protocole prévoit une irradiation crano-spinale à 36 Gy suivi d'un complément de 18 Gy (soit une dose totale de 54 Gy). En cas de métastases volumineuses, un complément de 9 Gy (métastases spinales) – 18 Gy (métastases cérébrales supratentorielles) devra être considéré dans la mesure du possible.</p>
<p>BIOMARQUEURS</p>	<p>Sur les prélèvements inclus en paraffine. Le pourcentage de cellules tumorales est définis par le pourcentage de cellules ayant perdu la triméthylation en K27 des histones H3.</p> <p>La positivité de l'EGFR est définies par l'index de Hirsch >100.</p> <p>La perte de PTEN dans les cellules tumorales est identifiée par rapport à un contrôle interne positif au niveau des vaisseaux.</p> <p>L'amplification de PDGFRA est jugée par une analyse en FISH bicolore avec une sonde centromérique.</p>
<p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p>	<p>Survie globale définie par le délai entre l'enregistrement dans l'étude et le décès quel que soit la cause. L'analyse principale sera basée sur l'ensemble des courbes de survie.</p>
<p>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</p>	<p><u>Critères d'efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie à deux ans (estimation selon la méthode de Kaplan Meier d'après les courbes de survie) - Survie sans progression entre la date d'enregistrement dans l'étude et la date confirmée de progression clinique ou radiologique, ou le décès quelle que soit la cause. La progression radiologique sera définie selon les critères RANO. <p><u>Toxicités</u> Toxicités de Grade 3-4 selon la classification NCI-CTC V4 classées comme EIG pendant les 8 premières semaines de traitement et sur l'ensemble de la durée du traitement, à l'exclusion des symptômes imputables à la progression ou à la pseudo-progression de la tumeur (détérioration neurologique, hypertension intracrânienne).</p> <p><u>Faisabilité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée du traitement, nombre d'interruptions et description des causes d'interruption. - modifications des doses et leur causes.

	<p>- estimation de la dose-intensité.</p> <p>Etude Translationelle</p> <p>L'effet du traitement (OS,PFS) sera corrélé aux marqueurs biologiques (listées avant le début de l'étude ou identifiés en cours d'étude) et radiologiques. Ces derniers comprennent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - séquences T1 avec gadolinium (Hipp 2011). - spectroscopie avec mesure du pic des citrates et du rapport Choline:NAA (Hipp 2011, Steffen-Smith 2011 & 2012). - séquences de perfusion (Hipp 2011; Sedlicik 2013). - séquences ASL selon les directives de l' "ASL Network" (http://www.asl-network.org). - séquences de diffusion (Gauvain 2001).
<p>PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE</p>	<p>Considerations Générales</p> <p>Comme le gliome diffus infiltrant du tronc cérébral est une maladie très rare et qu'il y a un besoin important d'évaluer de nouveaux médicaments, nous pensons qu'une estimation non biaisée avec un faible niveau de preuve vaut mieux qu'aucune preuve d'efficacité. Ceci nous conduit à proposer des essais randomisés avec des règles de décision relâchées. De ce fait, nous avons conscience que cet essai et les sous-essais associés sont exploratoires et nécessiteront éventuellement un essai confirmatoire.</p> <p>L'analyse principale sera basée sur une comparaison directe par paires des drogues analysées séparément (erlotinib versus dasatinib des randomisations R1 et R3; everolimus versus dasatinib des randomisations R2 et R3; et erlotinib versus everolimus de la randomisation R3). Des tests bilatéraux avec un $\alpha=0.20$ seront utilisés pour comparer les bras expérimentaux. Les trois comparaisons par paires seront analysées sans correction pour tests multiples comme le recommande Freidlin et ses collaborateurs pour les essais à plusieurs bras (Freidlin, 2008).</p> <p>Estimation du critère principal</p> <p>La survie globale a été choisie comme critère principal. Les données accumulées dans les études précédentes sont relativement cohérentes: la survie médiane ne dépasse pas 1 an en général et il y a moins de 5% de survivants à deux ans.</p> <p>Les courbes de survie globale et de survie sans progression seront estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. La différence de survie globale à deux ans entre les groupes randomisés et son intervalle de confiance sera calculée avec les estimations de Kaplan-Meier avec la variance de Greenwood s'il existe des données censurées avant deux ans. Dans le cas contraire, si tous les patients vivants ont deux ans de suivi au moins (analyse finale avec aucun patient perdu de vue), elle sera calculée comme la différence entre les deux proportions.</p> <p>Analyse de l'effet du traitement sur le critère de jugement principal de l'étude</p> <p>Les effets du traitement sur les courbes de survie globale entre les groupes randomisés (Hazard Ratio pour le décès dans la survie globale; hazard ratio pour la progression dans la PFS) seront testés par un test du logrank bilatéral et estimés par un modèle de Cox, stratifié sur les biomarqueurs.</p> <p>L'hypothèse de risques proportionnels sous-jacente à l'estimation du HR dans un modèle de Cox sera évaluée, en utilisant des méthodes graphiques et des modèles incluant un terme d'interaction avec le temps. Des méthodes appropriées (Restricted mean survival, selon la</p>

	<p>publication de Royston et Parma) seront utilisées pour l'estimation de l'effet des traitements si l'hypothèse de risques proportionnels semble discutable.</p> <p>Chaque groupe de traitement sera aussi considéré comme une phase II mono-bras d'un seul médicament. Pour chaque groupe de traitement pris isolément, nous allons considérer qu'une probabilité de survie égale ou inférieure à 5% à deux ans est insuffisante ($H_0: p_0 = 5\%$). La probabilité de survie globale observée à deux ans sera testée contre cette hypothèse nulle.</p> <p>Pour chaque groupe de traitement, la courbe de survie globale sera aussi comparée à une courbe de survie théorique basée sur les données historiques, puisqu'il n'y a pas de groupe contrôle dans ces essais randomisés. A cet effet, nous utiliserons un test du logrank unilatéral (Finkelstein, 2003). La question principale est celle d'avoir des contrôles historiques sélectionnés de la même manière. Nous n'utiliserons donc que des données de patients dont le diagnostic a été prouvé histologiquement: essai de phase II avec le témozolomide (Chassot, 2012), essai de phase I avec l'erlotinib (Georger, 2011), essai de phase I avec le cilengitide (rapport en attente), cohorte de l'hôpital Necker. Des tests unilatéraux seront utilisés avec un $\alpha = 5\%$ pour la comparaison avec les contrôles historiques.</p> <p>La stratégie globale de médecine personnalisée sera évaluée en rassemblant les différents groupes de traitement pour les analyser ensemble et les comparer au contrôle historiques.</p> <p>Analyse de la toxicité et de la faisabilité</p> <p>Cette analyse sera premièrement descriptive. Les toxicités seront rapportées selon deux périodes: les huit premières semaines pour la combinaison avec la radiothérapie d'une part, et la totalité du reste du traitement adjuvant. Un rapport de sécurité sera établi au moins tous les 6 mois pour chaque groupe de traitement et globalement. Un amendement du protocole sera envisagé s'il faut ajuster la dose recommandée pour un des médicaments selon les recommandations de l'IDMC.</p> <p>Autres analyses</p> <p>Le rôle pronostique et la valeur prédictive des biomarqueurs sur la réponse au traitement (OS, PFS) seront étudiés avec un modèle de Cox, incluant des termes d'interaction. Nous illustrerons l'hétérogénéité de l'effet du traitement selon les biomarqueurs à l'aide de "Forest Plots".</p> <p>L'association entre la pseudoprogression détectée sur l'IRM morphologique ou les changements de l'IRM fonctionnelle et le devenir des patients sera analysé avec des modèles de Cox dépendant du temps.</p> <p>Population analysée</p> <p>L'analyse principale pour chaque comparaison entre les groupes de traitement sera basée sur tous les patients randomisés entre les deux traitements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sous-essai R1 + une partie des patients du sous-essai R3 pour la comparaison erlotinib versus dasatinib. - sous-essai R2 + une partie des patients du sous-essai R3 pour la comparaison everolimus versus dasatinib. - une partie des patients du sous-essai R3 pour la comparaison erlotinib versus everolimus. <p>Tous les patients seront analysés en intention de traiter.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Le même principe sera pris en compte pour la comparaison de chacun des groupes de traitement avec les contrôles historiques.</p> <p>Pour l'analyse de l'efficacité (comparaisons par paires et comparaison aux contrôles historiques), une analyse de sensibilité sera réalisée après exclusion des patients inclus avec des résultats non informatifs pour les biomarqueurs et exclusion des patients avec maladie métastatique à l'entrée dans l'étude.</p> <p>La toxicité sera évaluée chez tous les patients traités.</p>
<p>TAILLE DE L'ECHANTILLON ET CALCUL DE LA PUISSANCE</p>	<p>Compte tenu de la distribution présumée de biomarqueurs, nous pouvons attendre que 36% de la population de l'essai contribuera à la comparaison évérolimus-erlotinib, 40% à la comparaison erlotinib-dasatinib, et 74% à la comparaison évérolimus-dasatinib.</p> <p>Le nombre attendu de patients inclus dans les comparaisons par paires est issu de la distribution attendue dans les différents groupes de traitements (voir §8.3.1 du protocole).</p> <p>Comme la répartition entre les différentes comparaisons par paires n'est pas égale, la taille de l'échantillon de l'ensemble de l'étude vise à assurer une taille minimale pour la cohorte de la plus petite taille attendue, soit évérolimus-erlotinib.</p> <p>Dans la comparaison par paires entre everolimus et erlotinib, un total de 90 patients sont nécessaires pour avoir une puissance de 80% dans la comparaison des courbes de survie globale si le hazard ratio de décès de 0.62 qui équivaut à une augmentation de la survie à deux ans de 10.6% (5% vs 15.6%) sous l'hypothèse de risques proportionnels (test du logrank, 79 événements, logiciel East en supposant une distribution de la survie exponentielle et un taux d'inclusion attendue de 22.5 patients / an). Cette taille d'échantillon est aussi associée avec une puissance de 80% pour conclure à un bénéfice significatif d'un des bras expérimental entraînant une augmentation de 17% du nombre de survivants à deux ans un des groupes par rapport à l'autre (5% versus 22%) avec un test bilatéral pour un $\alpha = 0.20$ selon Casagrande et Pike.</p> <p>En tenant compte de la distribution attendue dans les trois sous-essais, ceci devrait être faisable en incluant 250 patients en tout dans l'étude. Ce nombre cible de 250 patients peut être obtenu sur une période de recrutement de 4 ans avec approximativement 63 patients par an. Avec ces 250 patients, nous attendons approximativement 100 patients pour la comparaison erlotinib versus dasatinib et 185 patients pour la comparaison dasatinib versus everolimus.</p> <p>Pour la comparaison erlotinib versus dasatinib, un total de 100 patients sera associé à une puissance de 80% de conclure à un bénéfice significatif si le hazard ratio de décès est de 0.64 équivalant à une augmentation de la survie de 9.7% de la survie à deux ans (5% vs 14.7%) en acceptant des risques proportionnels (test du logrank, 91 événements, logiciel East en supposant une distribution exponentielle de la survie et un recrutement attendu de 25 patients par an). Cette taille d'échantillon est aussi associée avec une puissance de 80% pour conclure à un bénéfice significatif d'un des bras expérimental entraînant une augmentation de 16% du nombre de survivants à deux dans un des groupes par rapport à l'autre (5% versus 21%) avec un test bilatéral pour un $\alpha = 0.20$</p> <p>Pour la comparaison dasatinib versus everolimus, un total de 185 patients sera associé à une puissance de 80% de conclure à un bénéfice significatif si le hazard ratio de décès est de 0.72 équivalant à</p>

	<p>une augmentation de la survie de 6.6% de la survie à deux ans (5% vs 11.6%) en acceptant des risques proportionnels (test du logrank, 167 évènements, logiciel East en supposant une distribution exponentielle de la survie et un recrutement attendu de 45 patients par an). Cette taille d'échantillon est aussi associée avec une puissance de 80% pour conclure a un bénéfice significatif d'un des bras expérimental entraînant une augmentation de 10.5% du nombre de survivants à deux dans un des groupes par rapport à l'autre (5% versus 15.5%) avec un test bilatéral pour un $\alpha = 0.20$</p> <p>Nous admettons le fait que l'effet escompté du traitement ciblé est très optimiste pour les deux premières comparaisons randomisées, ce qui signifie que ces essais ont une puissance insuffisante pour détecter des effets moins importants qui seraient plus raisonnables tout en étant cliniquement significatifs. Le recrutement dans l'étude continuera pour atteindre un minimum de 90 patients pour chaque comparaison.</p> <p>En considérant la comparaison de chaque groupe de traitement avec le contrôle historique, si on imagine que 20% des patients recevront de l'erlotinib (n= 50), 37% des patients l'everolimus (n=92) et 43% des patients le dasatinib (n=108), l'essai aura une puissance de 80% pour détecter une augmentation de la survie à deux ans de 9.5% avec l'erlotinib (5% vs 14.5%), de 6.6% avec l'everolimus (5% vs 11.6%) et de 6% avec le dasatinib (5% versus 11%).</p>
<p>DUREE DE L'ÉTUDE</p>	<p>Durée de recrutement: 4 ans Durée du traitement pour chaque patient: 18 mois maximum (la durée médiane attendue du traitement sera de 9 à 12 mois). Durée du suivi pour l'analyse principale: 2 ans après l'inclusion du dernier patient. Durée totale de l'étude : 6 ans. Une étude de la survie à long terme pourra être diligentée.</p>