

THESAURUS DE LA SOCIÉTÉ DE NEURO-ONCOLOGIE BRETONNE

SNOB

1^{ère} réunion le 08 juillet 2005

Dernière mise à jour du 13 mars 2020

Contact : e.vauleon@rennes.unicancer.fr

ARBRES DECISIONNELS : TUMEURS CEREBRALES

VERSION INITIALE VALIDEE LE 8 JUILLET 2005

VERSION N°11 VALIDEE LE 13 MARS 2020

MÉDECINS SIGNATAIRES DE LA DERNIERE MISE A JOUR :

Mr AVRIL Tony	Biologie cellulaire	INSERM Rennes
Dr CHAPPE Céline	Onco-pédiatrie	CHU Rennes
Mr CHEVET Eric	Biologie	INSERM Rennes
Dr CHIFOREANU Dan Christian	Anatomopathologie	CHU Rennes
Dr DISSAUX Gurvan	Onco-Radiothérapie	CHU Brest
Dr EGRETEAU Joëlle	Oncologie médicale	GHBS Lorient
Dr GNEP Khemara	Radiothérapie	CEM Rennes
Dr LANGNER-LEMERCIER Sophie	Neurologie	CEM Rennes
Dr LECOILLARD Isabelle	Radiothérapie	CEM Rennes
Mme LEPERT Lucie	IDE Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr LE FUR Emmanuelle	Radiothérapie	CARIO Plérin
Mme LEPERT Lucie	IDE Neurochirurgie	CHU Rennes
Mr LOTTON Pascal	IDE Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr MAGRO Elsa	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr NOUHAUD Elodie	Radiothérapie	CEM Rennes
Mme PELOTTE Elodie	IDE Neuro-oncologie	CEM Rennes
Pr RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr VAULEON Elodie	Oncologie médicale	CEM Rennes

INTERNES PRESENTS :

COIN Irina	Neuro-Chirurgie	GHBS Lorient
METAIS Alice	Anatomopathologie	CHU Rennes
PANHELEUX Céline	Neuro-Chirurgie	CHU Brest

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/

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

AJA : adolescents et jeunes adultes

- Responsable : Dr Didier FRAPPAZ
- Date : tous les lundis à 15h30
- Adresse : secretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr

GLITRAD : gliome du tronc cérébral

- Responsable : Dr Florence LAIGLE-DONADEY
- Date : 4^{ème} mardi du mois à 18 h
- Adresse : florence.laigle-donadey@aphp.fr

LOC : lymphomes oculo-cérébraux

- Responsables : Dr Khê HOANG XUAN, Dr Carole SOUSSAIN
- Dates des RCP : 1^{er} et 3^{ème} mardi du mois à 17h
- Adresse : caroline.houllier@aphp.fr

POLA : oligodendrogliome anaplasique, mixte ou GBMO

- Responsable : Dr Caroline DEHAIS
- Date : 2^{ème} mardi du mois à 17h
- Adresse : caroline.dehais@aphp.fr

RCP méningiome grade II-III – Hémangiopéricytome

- Responsable : Dr Matthieu PEYRE
- Date : 2^{ème} mercredi du mois à 18h
- Adresse : matthieu.peyre@aphp.fr

Réseau TUCERA

- Responsable : Dr Hugues LOISEAU

Base de données de glioblastomes

- Responsable : Dr Philippe MENEI

RCP tumeurs médullaires

- Responsables : Dr Fabrice PARKER & Dr Chantal CAMPELLO
- Date : 1^{er} vendredi du mois à 14h
- Adresse : fabrice.parker@aphp.fr ou chantal.campello@ap-hm.fr

RCP gliomes de bas grade

- Responsables : Dr Emmanuel MANDONNET, Dr Marie-Hélène BARON, Dr Johan PALLUD et Dr Marie BLONSKI
- Date : dernier vendredi du mois de 16h à 18h
- Adresse : <https://www.e-rcp.org>

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU ET RACHIS

RCP du

Médecin demandeur :

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance	Nom d'usage
Prénom	Sexe <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
Date de naissance / /	CP / Ville de résidence : _ _ _ _ _

Etablissement de prise en charge :

Correspondants du patient Médecin traitant : Pneumologue :

Chirurgien : Autres :

ANTÉCÉDENTS ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Symptôme rachidien : Aucun Douleur Troubles sphinctériens Autre

Tétraparésie Légère Modérée Complète Paraparésie Légère Modérée Complète

Précision

Symptôme cérébraux : Aucun Crise(s) convulsive(s) Céphalées HTIC Déficit sensitivo-moteur

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

Précision

DONNÉES MÉDICALES

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

Capacité de vie / OMS / Performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

Karnofsky pré-opératoire (%) Karnofsky post-opératoire (%)

Description de la situation clinique actuelle :

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

Score GB : Date : Consultation Oncogériatrique : Oui Non Programmée

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

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU ET RACHIS

TUMEUR

Type : Primitif Secondaire Inconnu **Siège de la tumeur (code CIM) :**

Commentaire localisation : Latéralité : Droite Gauche Médian Bilatérale

Si Rachis, atteinte vertébrale de à Etagé Unique

Métastases cérébrales ou rachidiennes : Nombre de métastases Taille de la plus volumineuse (cm)
Localisation des métastases :
Si métastases cérébrale, Classification RPA <input type="checkbox"/> Classe I : KPS ≥ 70 et âge ≤ 65ans et maladie primitive contrôlée et métastase cérébrale uniquement <input type="checkbox"/> Classe II : KPS ≥ 70 et âge > 65ans ou maladie primitive non contrôlée ou métastase cérébrale et extra-crâniennes <input type="checkbox"/> Classe III : KPS < 70
Immunohistochimie des métastases cérébrales ou rachidiennes
CK7 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - CK20 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - RE : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - RP : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - TTF1 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - HER2-neu : <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Equivoque KRAS : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché BRAF : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché EGFR : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché Translocation ALK : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché Autres :

Bilan d'extension initial :

Prélèvement : Biopsie Exérèse partielle Exérèse subtotal Exérèse complète du | | | / | | | / | | | | Pas d'histologie

Type histologie (ADICAP) : Tumeur rare

Grade I II III IV V VI

Classification RPA (Gliomes) Classe III : âge < 50ans et PS = 0 Classe IV : âge < 50ans et PS=1-2
 Classe V : âge > 50ans et MMS < 27 ou biopsie seul et PS=1-2 Classe VI : âge > 50ans et PS=3-4

Conclusion du CRO (à compléter si document non joint)

Conclusion du CR ACP (à compléter si document non joint)

Mutations somatiques portées par la tumeur : 1p19q : Codéléité Non codéléité En attente Non cherché
 MGMT : Méthylé Non Méthylé En attente Non cherché
 IDH1 : Muté Non muté En attente Non cherché
 IDH2 : Muté Non muté En attente Non cherché
 Histons : Muté Sauvage En attente Non cherché
 BRAF : Muté Sauvage En attente Non cherché
 EGFR : Muté Sauvage En attente Non cherché
 Autres :

Mutations germinales (portées par le patient) :

Commentaires sur la Biologie Moléculaire :

Commentaires sur la tumeur :

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Relecture de l'imagerie par le radiologue : Oui Non

Proposition de prise en charge :

Proposition d'inclusion dans un essai clinique :

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE

SCHWANNOME

RCP du

Médecin demandeur :

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance Nom d'usage

Prénom Sexe H F

Date de naissance / / CP / Ville de résidence : _ _ _ _ _

Etablissement de prise en charge :

Correspondants du patient Médecin traitant : Pneumologue :

Chirurgien : Autres :

ANTÉCÉDENTS ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

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

DONNÉES MÉDICALES

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

Capacité de vie / OMS / Performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

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

Date de l'Audiogramme :

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

Description de la situation clinique actuelle :

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

Score G8 : Date : Consultation Oncogériatrique : Oui Non Programmée

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

Le sigle :



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

→ voir l'annexe correspondante

Le sigle :



signifie qu'il existe un essai clinique dans cette situation

→ voir l'étude correspondante

I TUMEURS DU TISSU NEUROEPITHELIAL

A - GLIOMES

- A.1 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade I
- 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 II
- A.5 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de haut grade
- A.6 a Gliome de grade II récidivant
- A.6 b Gliome de grade II récidivant
- A.7 a Gliome de grade III récidivant
- A.7 b Gliome de grade III 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 supratentorial de l'adulte
- N.2 Ependymome infratentorial 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)

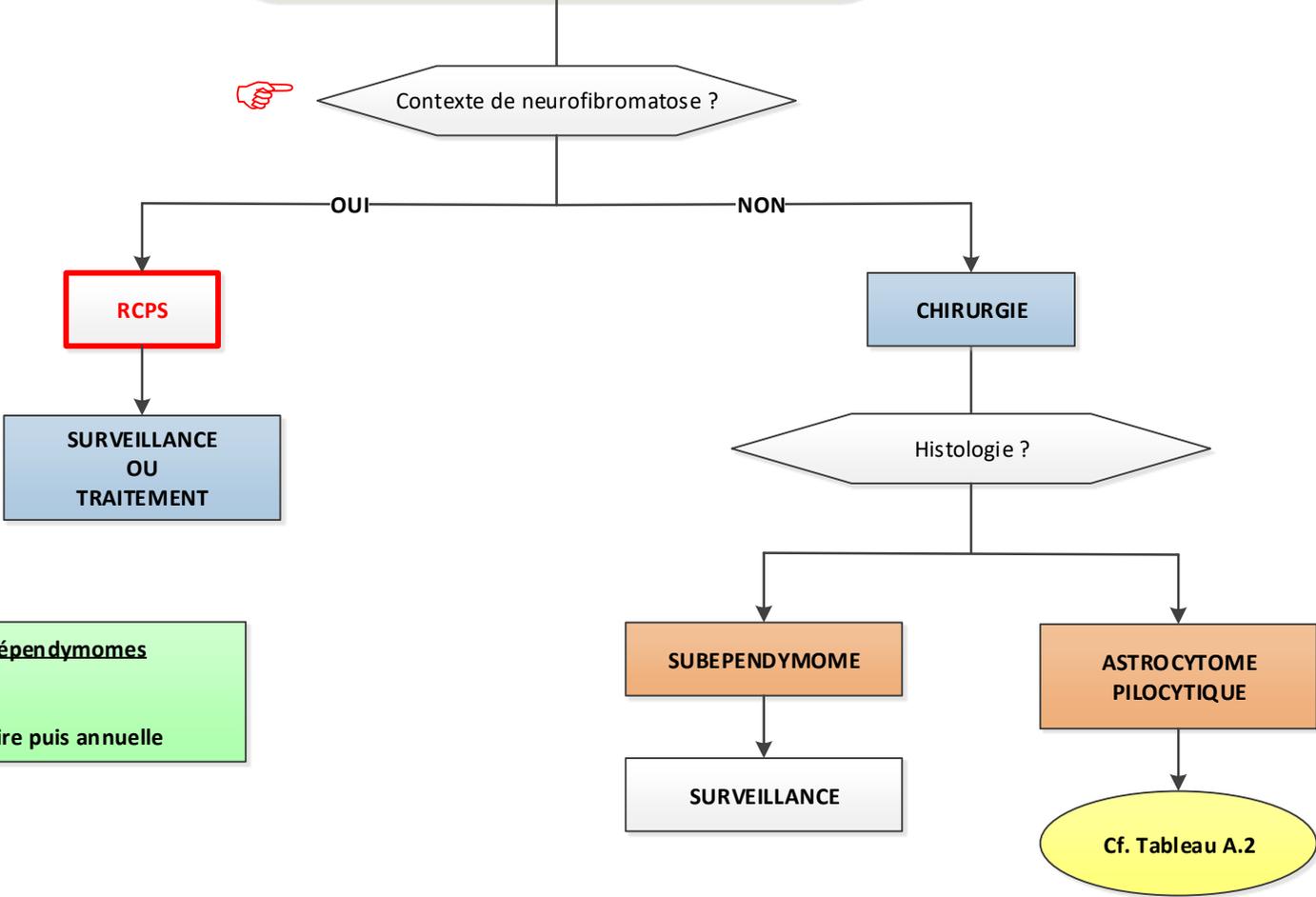
E - TUMEURS EMBRYONNAIRES

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

Annexes

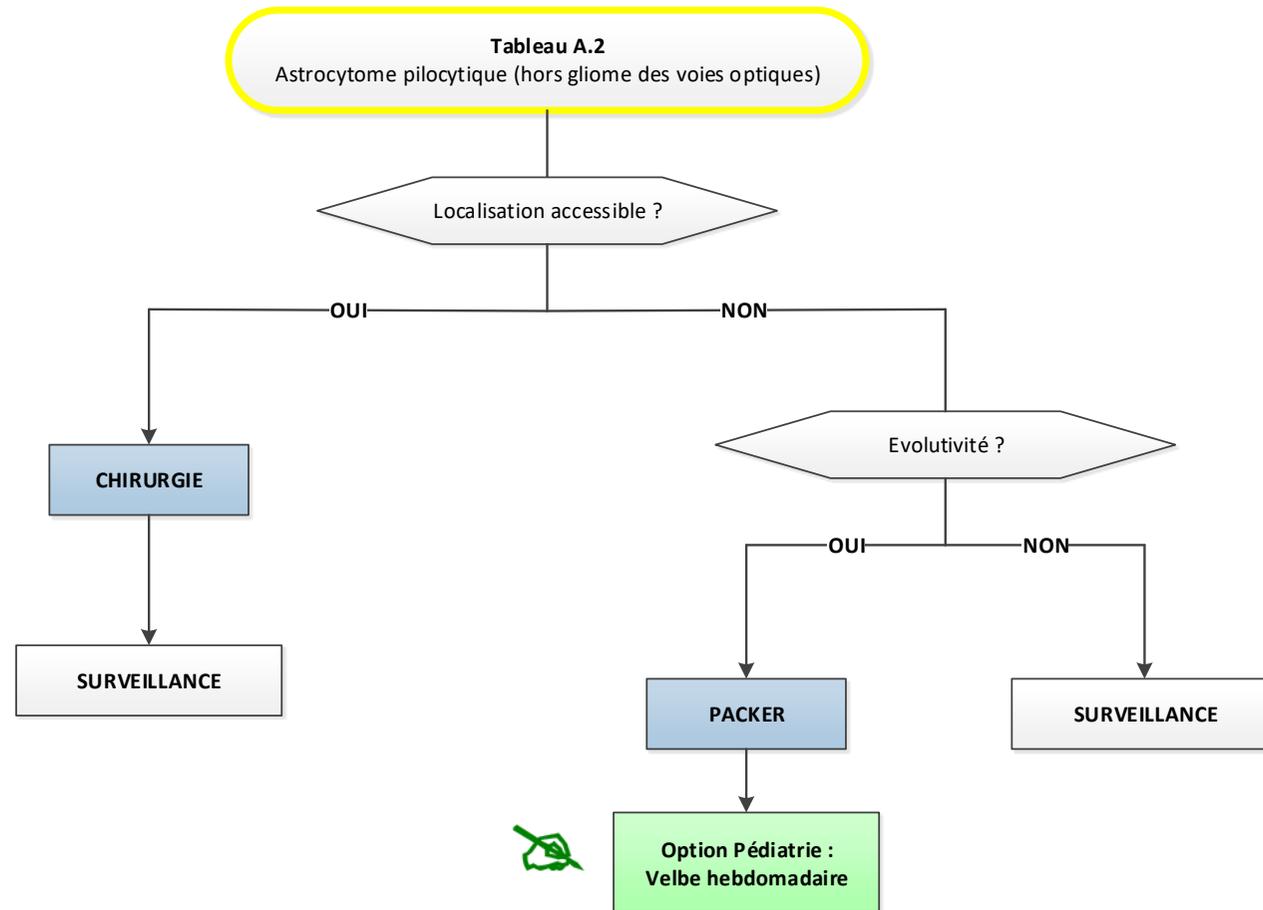
D5 : NF1
 D6 : ENFANT – NF1
 D7 : ADULTE - NF1

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



Surveillance des subépendymomes

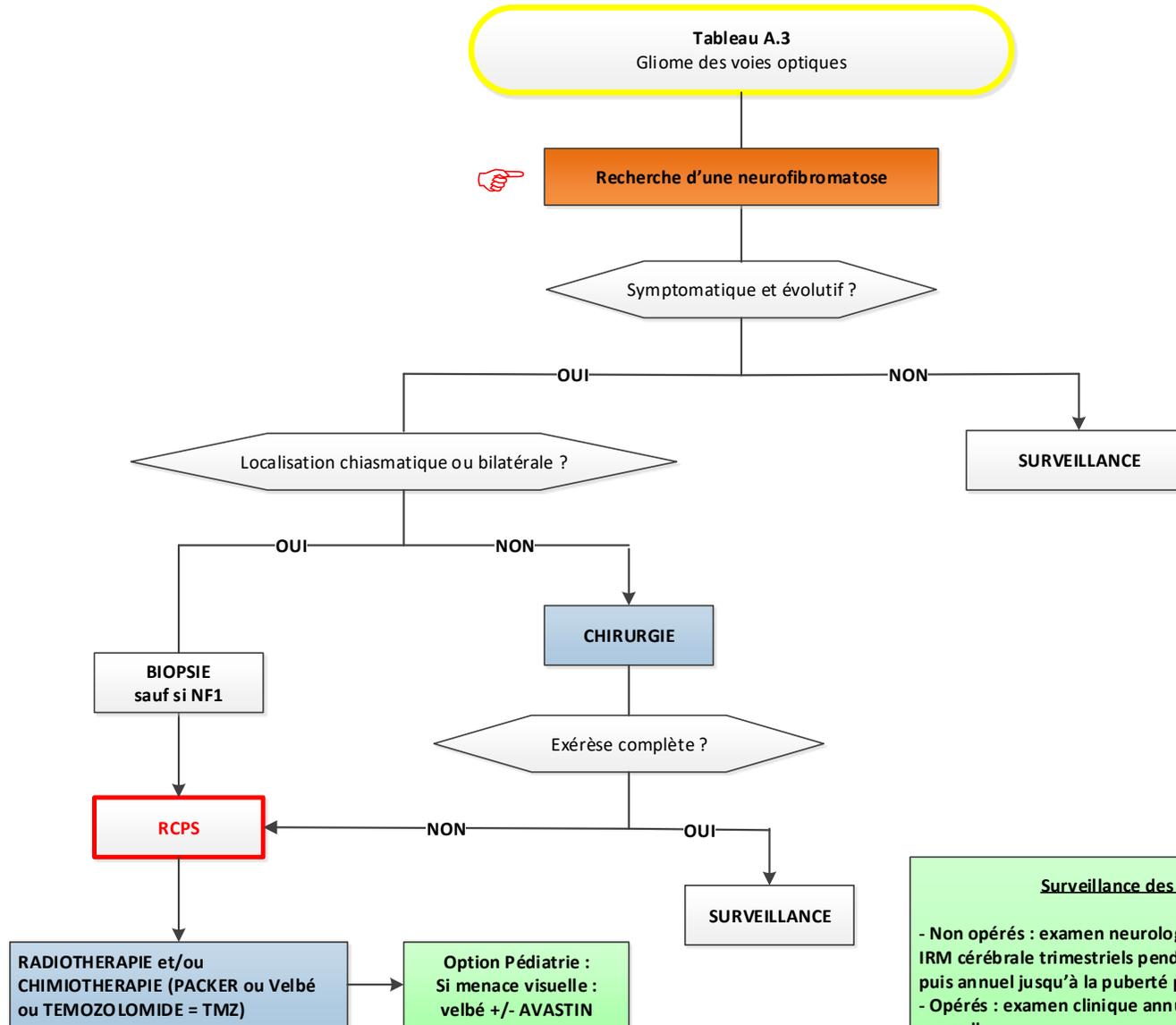
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle



Surveillance des astrocytomes pilocytiques

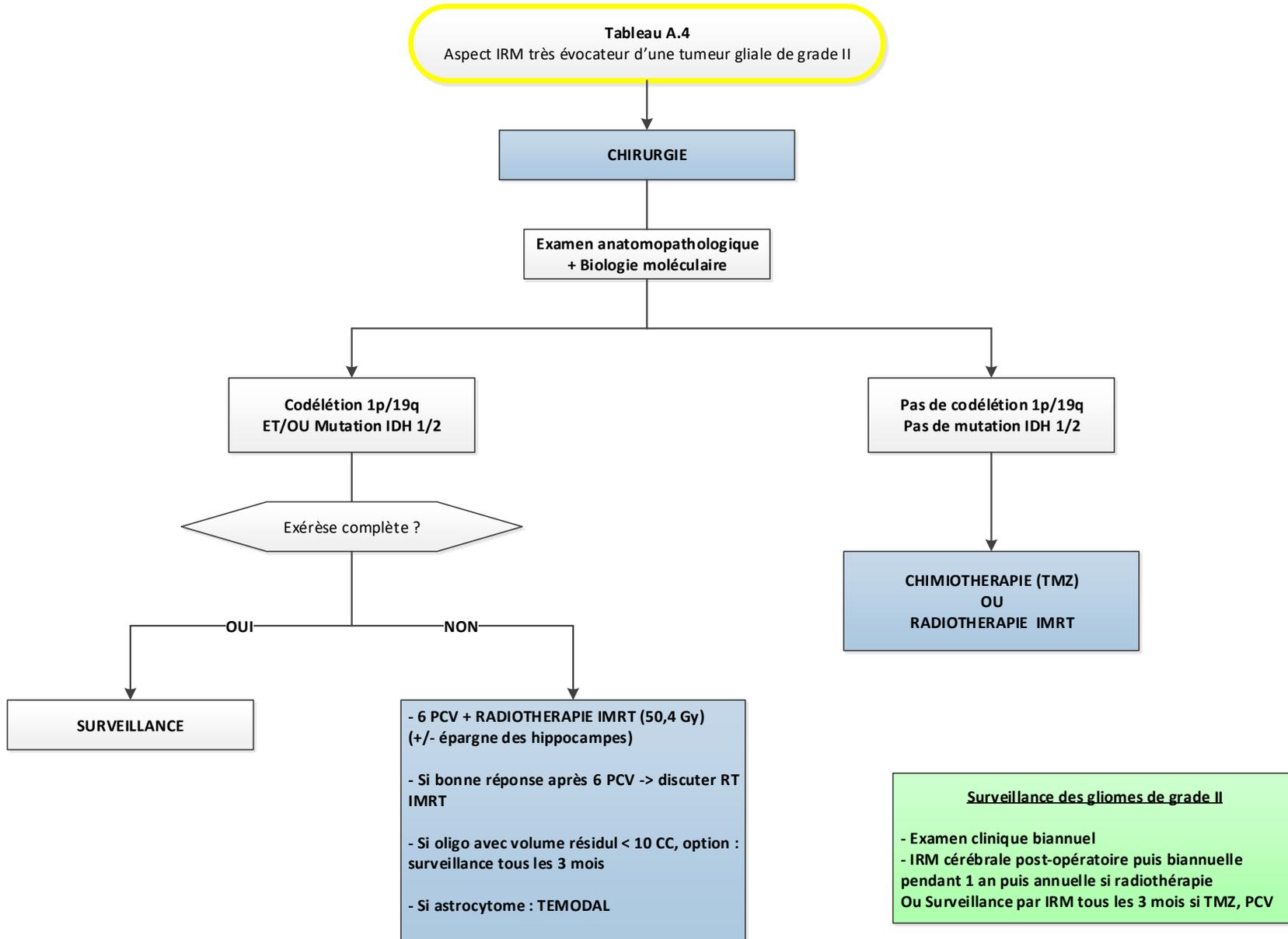
- Après exérèse complète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire
- Après exérèse incomplète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- En l'absence de chirurgie : examen clinique annuel + IRM cérébrale annuelle

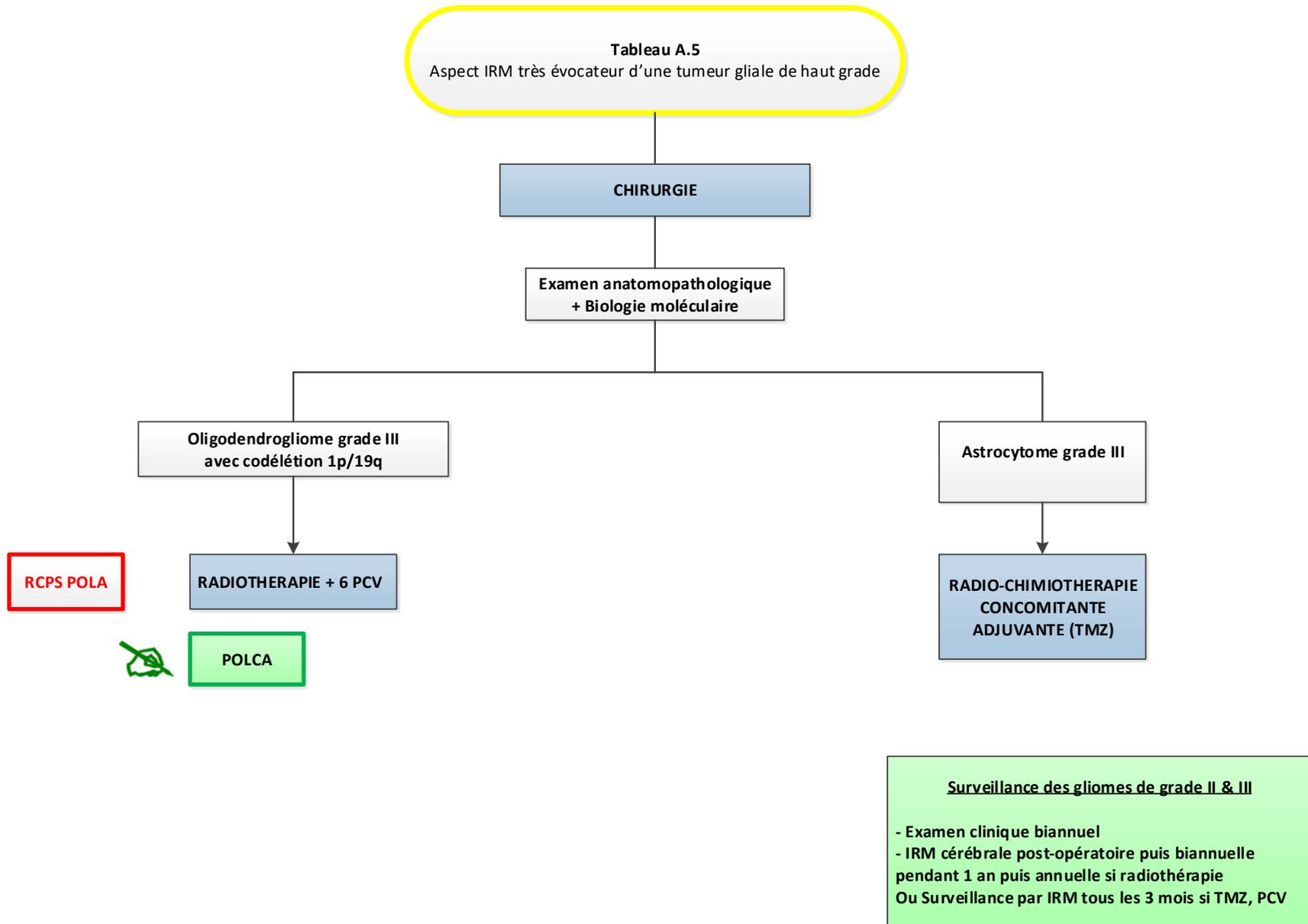
Annexes
 D5 : NF1
 D7 : ADULTE - NF1



Surveillance des gliomes des voies optiques

- Non opérés : examen neurologique + ophtalmologique + endocrinien + IRM cérébrale trimestriels pendant 6 mois puis biannuel pendant 1 an puis annuel jusqu'à la puberté puis clinique annuel
- Opérés : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle

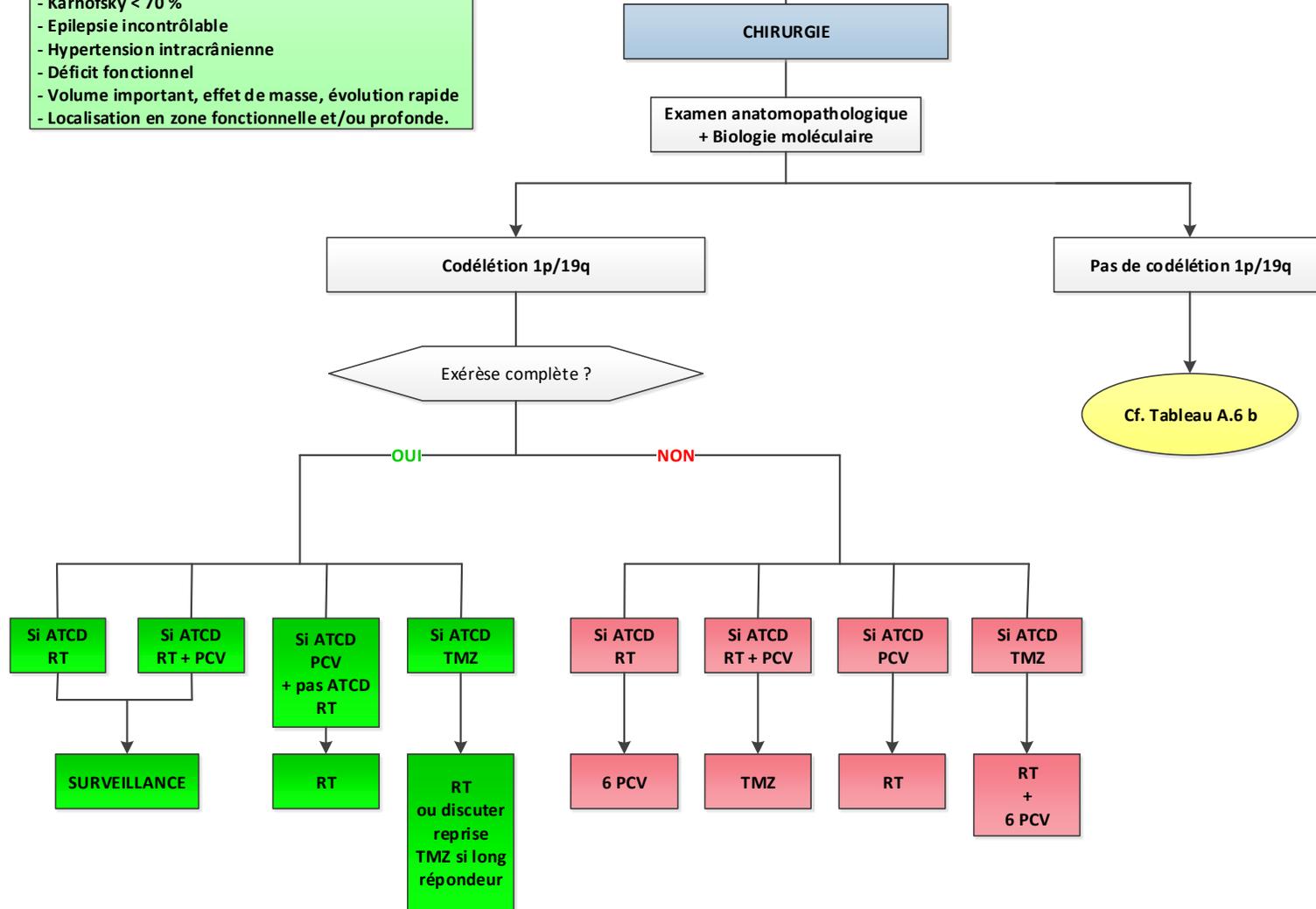




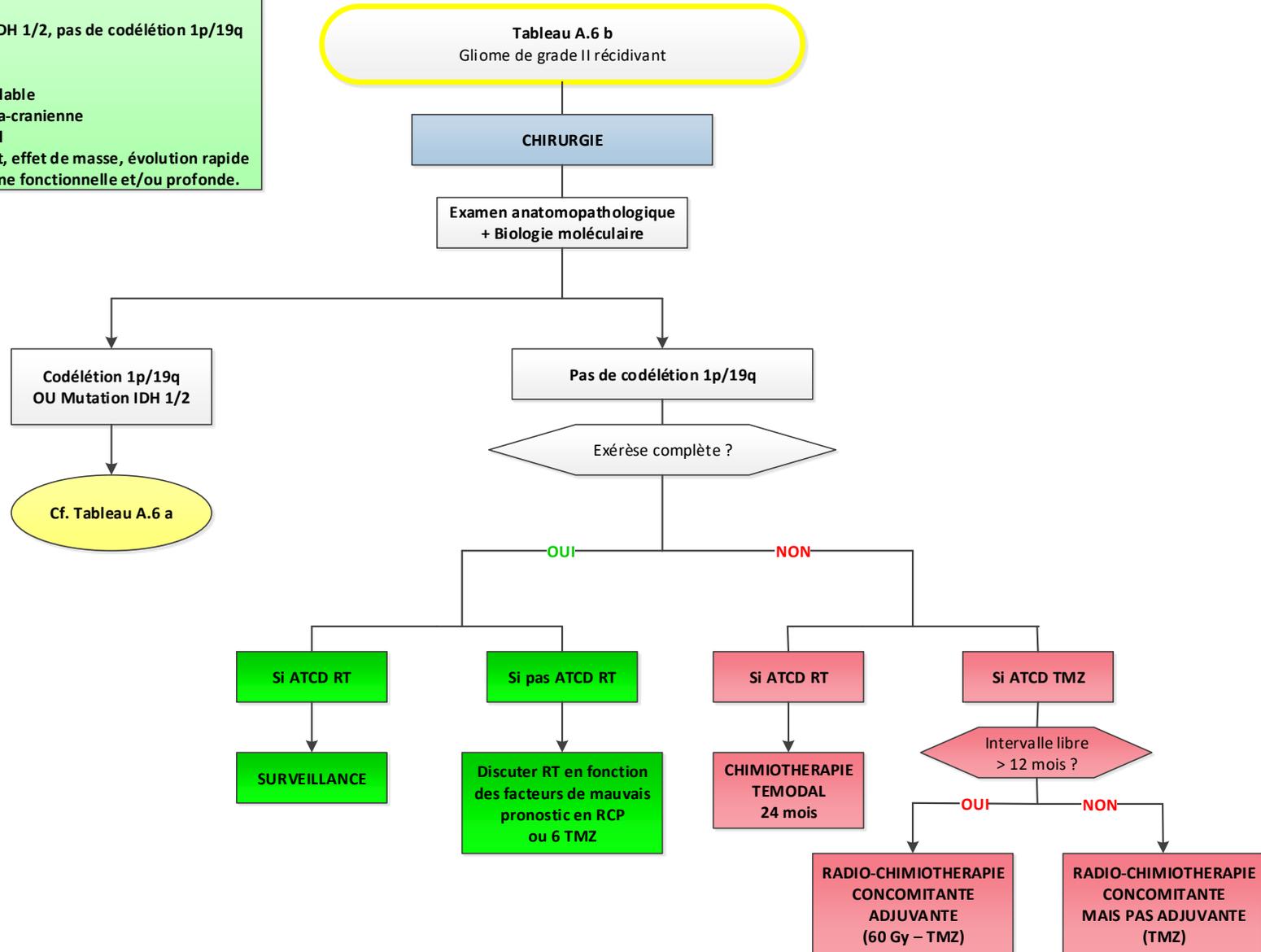
- Facteurs de mauvais pronostic**
- pas de mutation IDH 1/2, pas de codélation 1p/19q
 - Age > 40 ans
 - Karnofsky < 70 %
 - Epilepsie incontrôlable
 - Hypertension intracrânienne
 - Déficit fonctionnel
 - Volume important, effet de masse, évolution rapide
 - Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.

Tableau A.6 a
Gliome de grade II récidivant

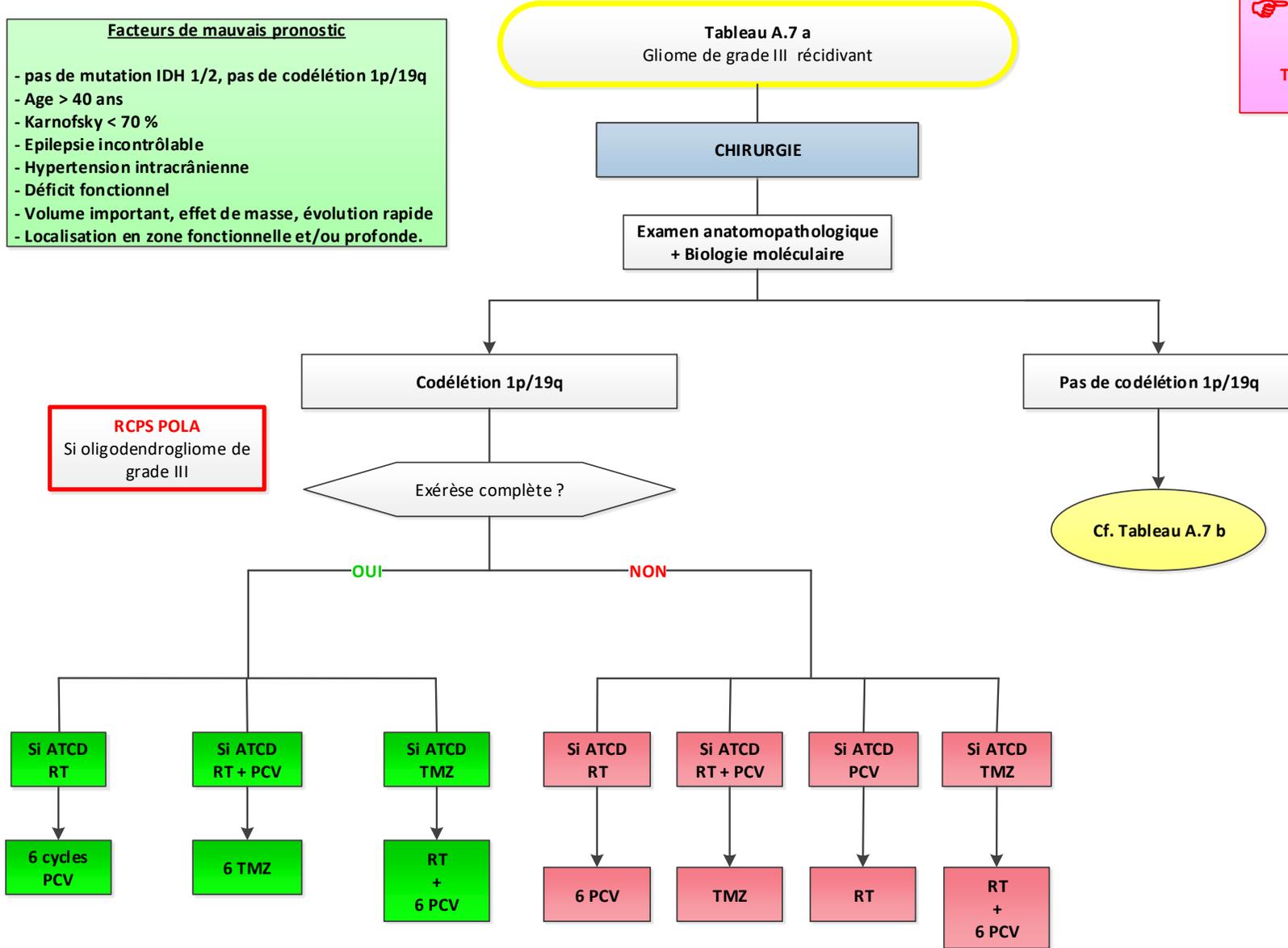
Annexes
T7 : CT-TMZ

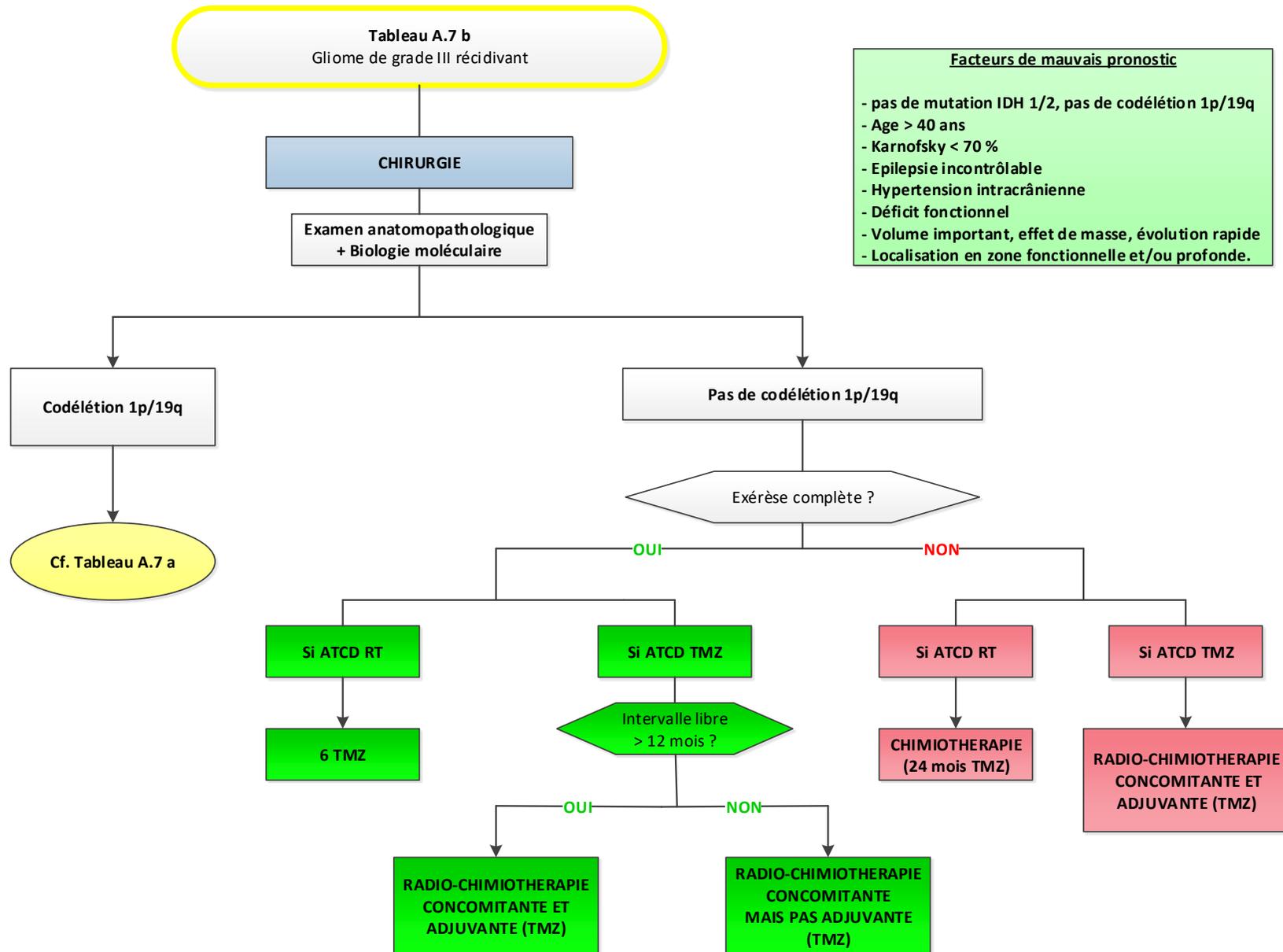


- Facteurs de mauvais pronostic**
- Pas de mutation IDH 1/2, pas de codéletion 1p/19q
 - Age > 40 ans
 - Karnofsky < 70 %
 - Epilepsie incontrôlable
 - Hypertension intra-cranienne
 - Déficit fonctionnel
 - Volume important, effet de masse, évolution rapide
 - Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.



- Facteurs de mauvais pronostic**
- pas de mutation IDH 1/2, pas de codéletion 1p/19q
 - Age > 40 ans
 - Karnofsky < 70 %
 - Epilepsie incontrôlable
 - Hypertension intracrânienne
 - Déficit fonctionnel
 - Volume important, effet de masse, évolution rapide
 - Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.





Annexes
 T5 : RT-HTGRADE
 D8 : RPA

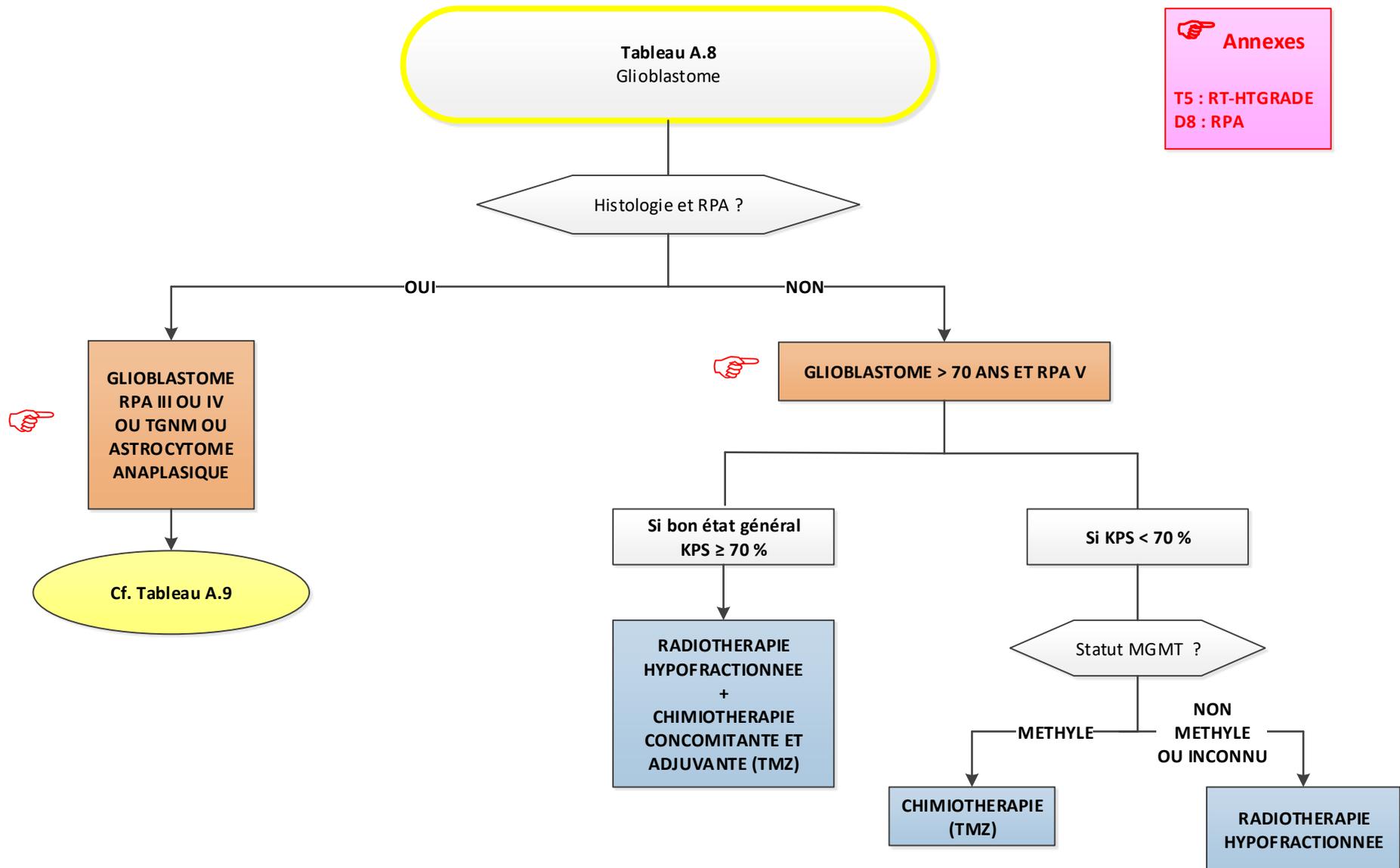
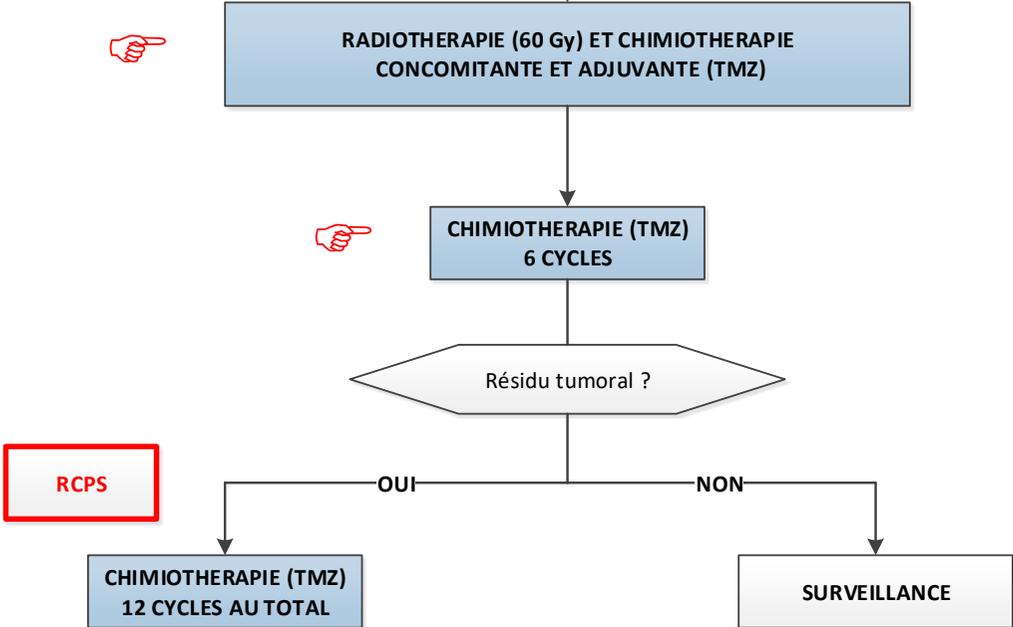


Tableau A.9
 Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré
 (gliome de haut grade avec amplification EGFR, gain du chromosome 7, perte du chromosome 10)

Annexes
 T7 : CT-TMZ
 T9 : RTCT-TMZ
 D8 : RPA

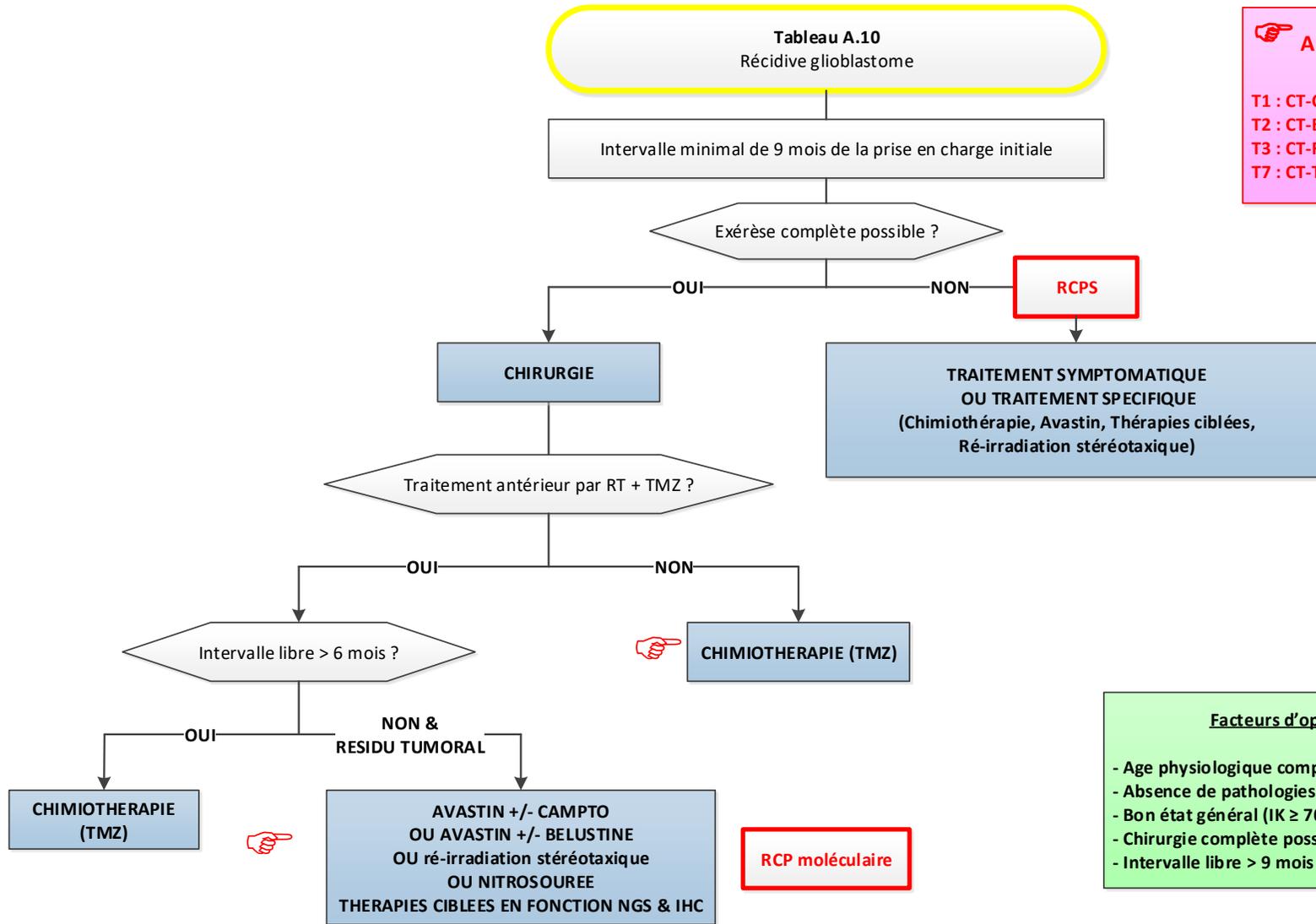


Surveillance des glioblastomes

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

Annexes

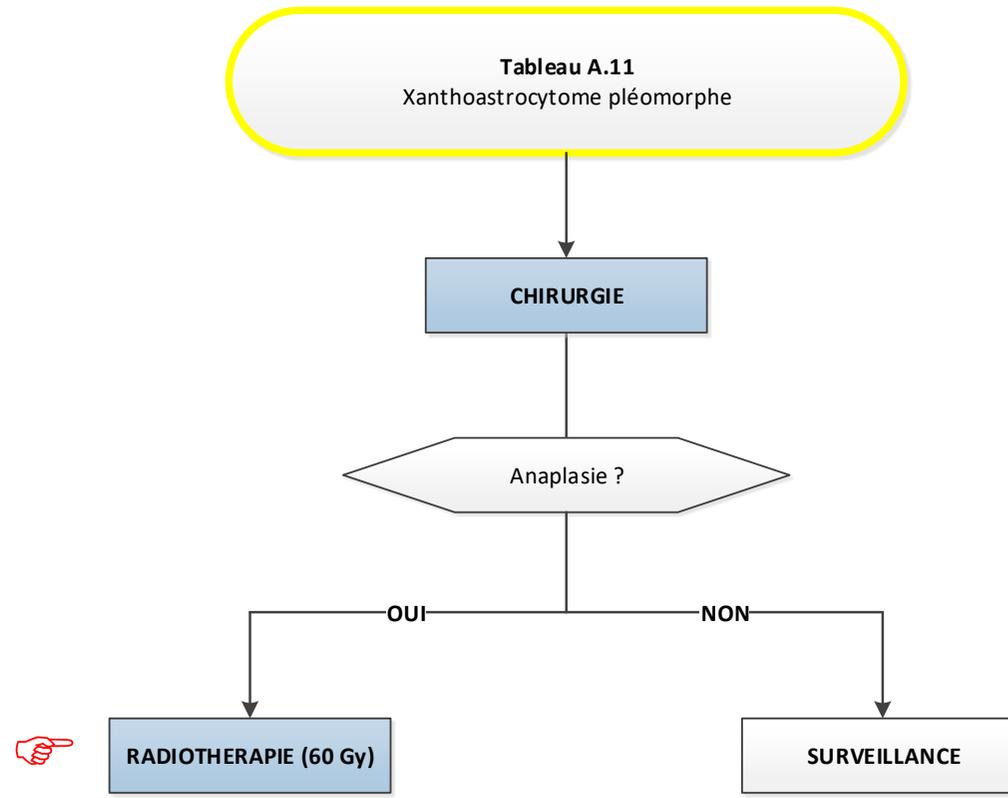
T1 : CT-CCNU
 T2 : CT-BCNU
 T3 : CT-FOTE
 T7 : CT-TMZ



Facteurs d'opérabilité

- Age physiologique comptable
- Absence de pathologies multiples
- Bon état général (IK ≥ 70 %)
- Chirurgie complète possible
- Intervalle libre > 9 mois

TARGET
 AcSé



Surveillance des xanthoastrocytomes pléomorphes

- Examen clinique annuel
- IRM post-opératoire puis annuelle

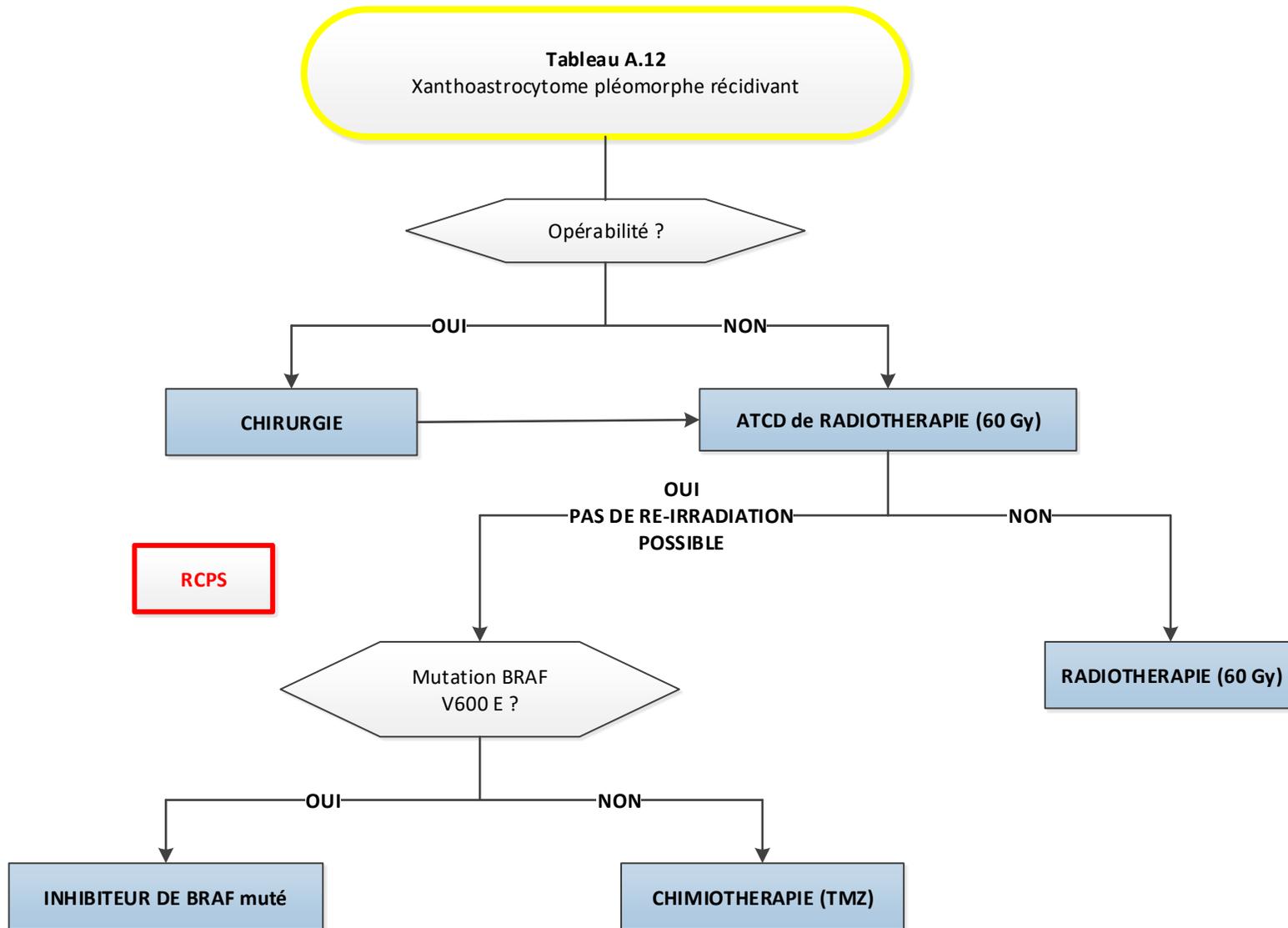


Tableau N.1
Ependymome supratentoriel de l'adulte

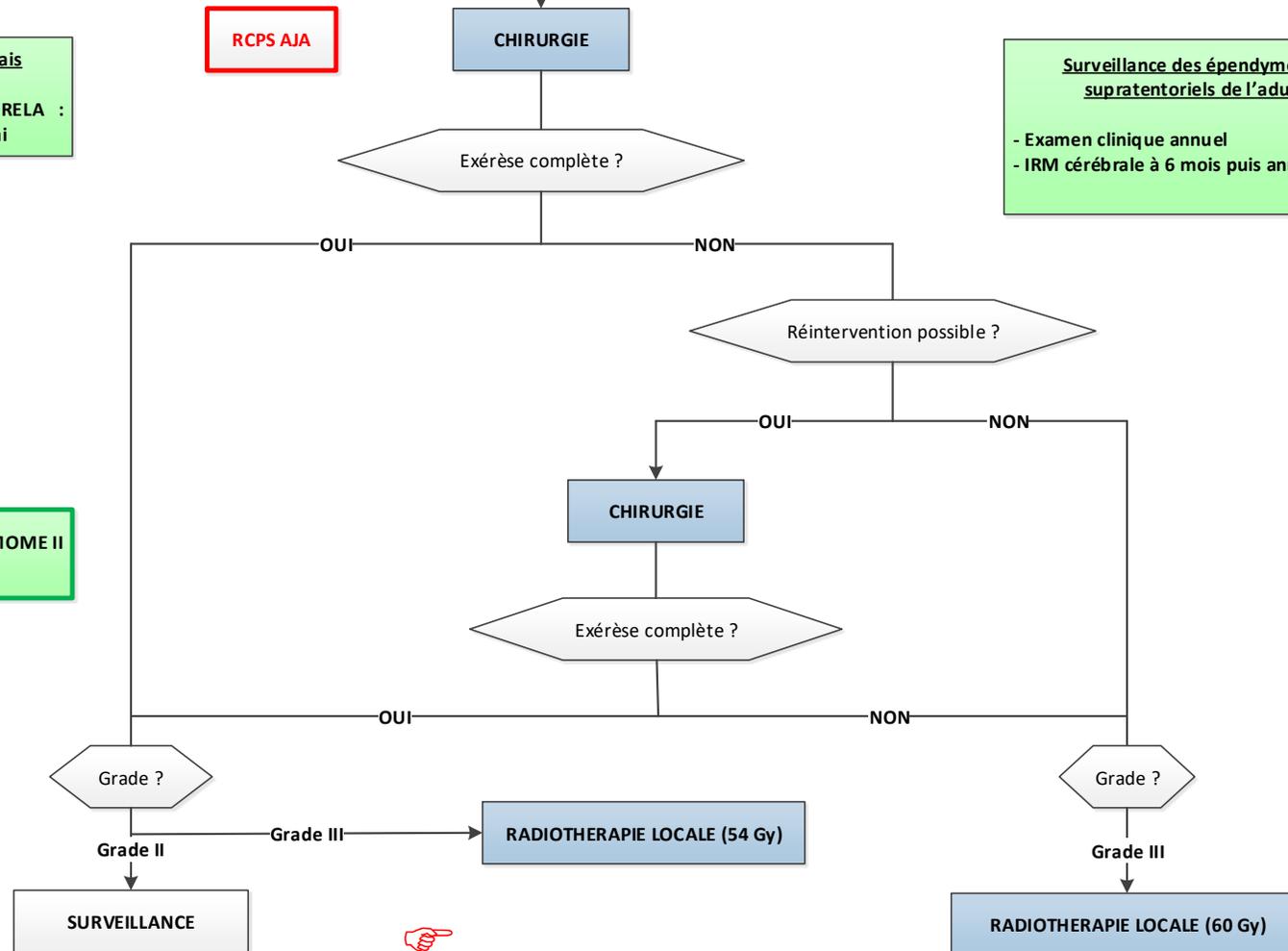
Annexes
T5 : RT-HTGRADE

Facteur de mauvais pronostic:
Si fusion du gène RELA : vérifier s'il y a un essai

RCPS AJA

Surveillance des épendymomes supratentoriels de l'adulte
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale à 6 mois puis annuelle

SIOP EPENDYMOME II

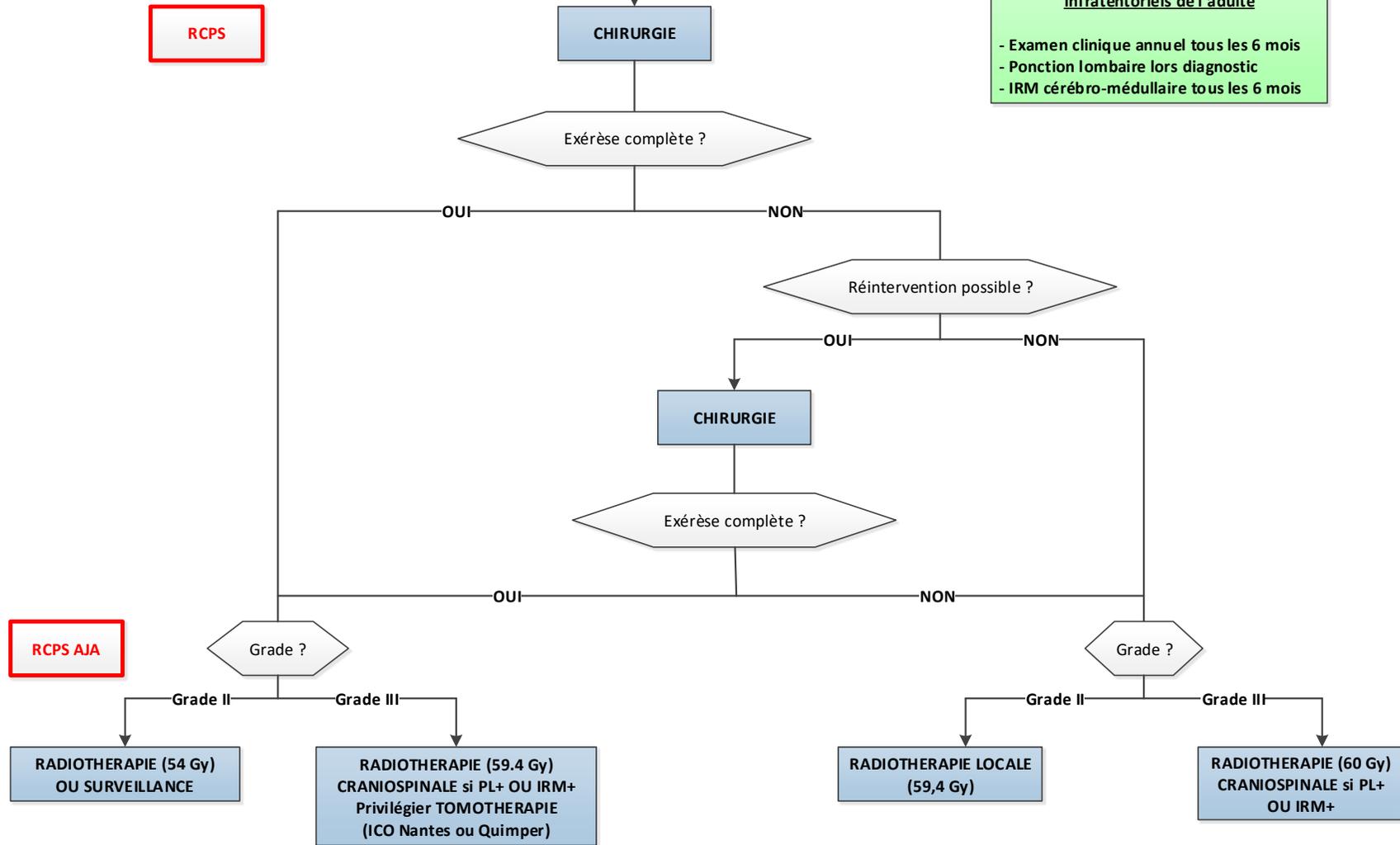


RCPS

Tableau N.2
Ependymome infratentorial de l'adulte

Surveillance des épendymomes infratentoriels de l'adulte

- Examen clinique annuel tous les 6 mois
- Ponction lombaire lors diagnostic
- IRM cérébro-médullaire tous les 6 mois



RCPS AJA

RCPS AJA

Tableau N.3
Ependymome récidivant non opérable

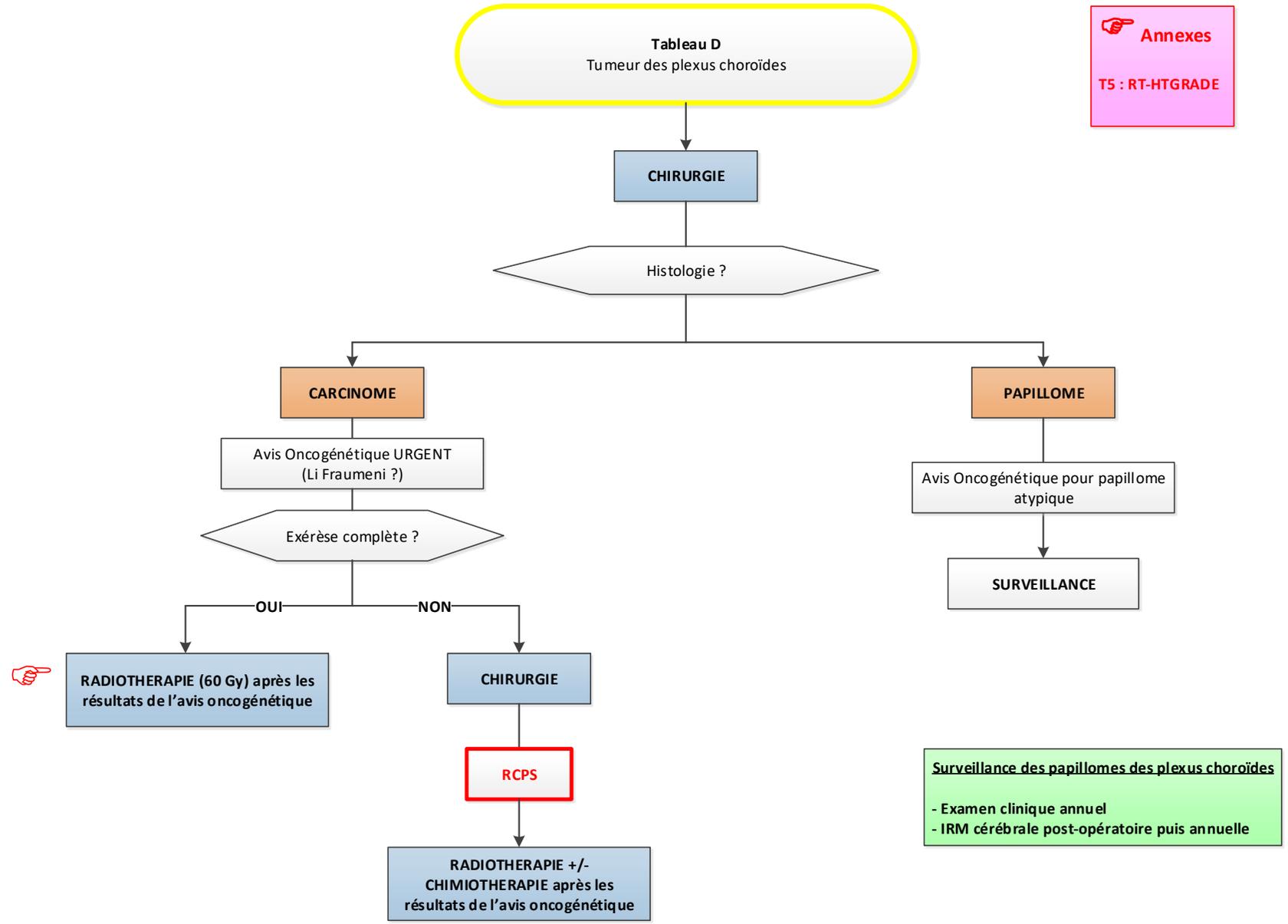
Ré-irradiation possible ?

OUI

NON

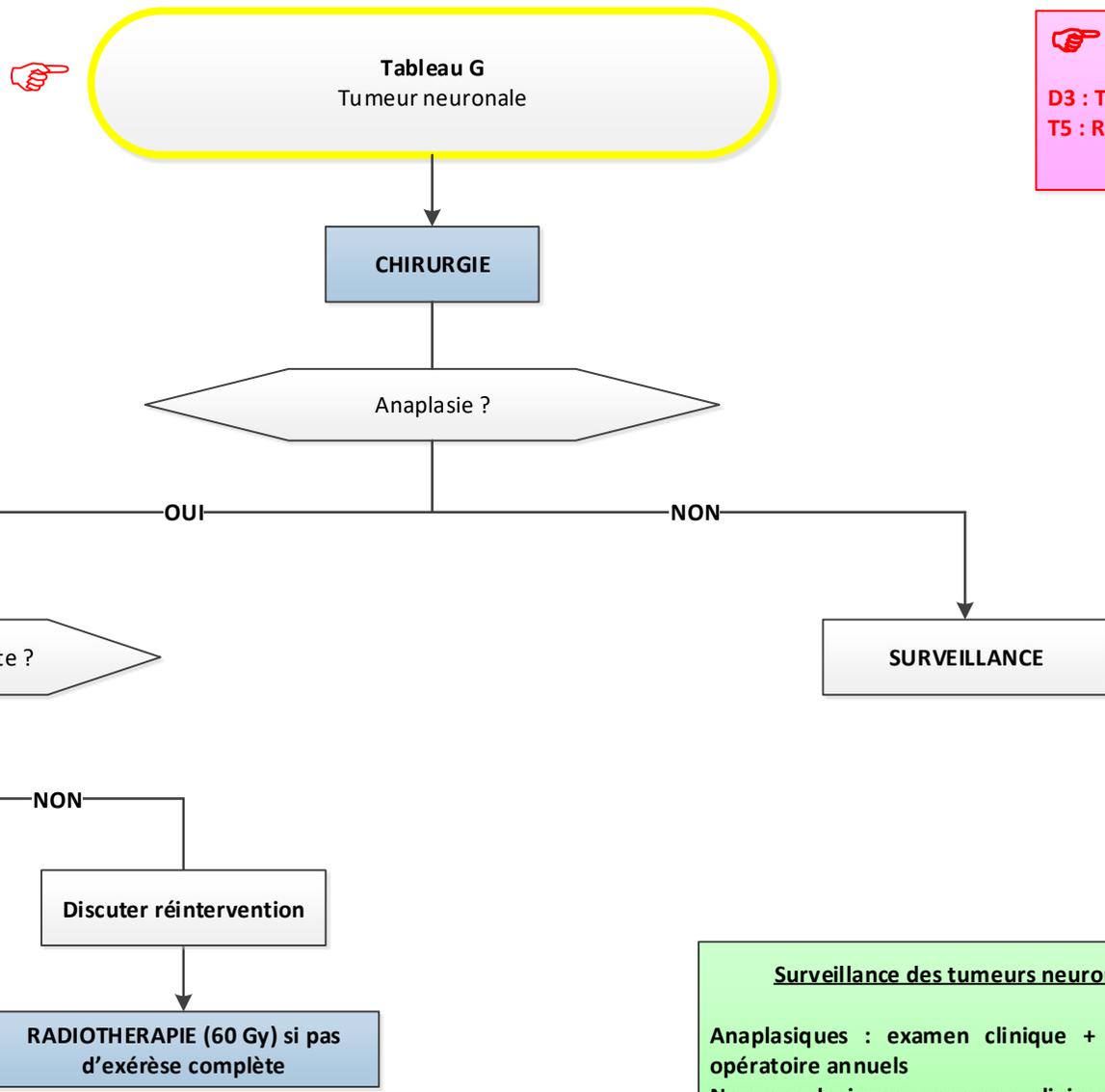
RADIOTHERAPIE

CHIMIOOTHERAPIE :
- CISPLATINE + ENDOXAN + AVASTIN
- TMZ



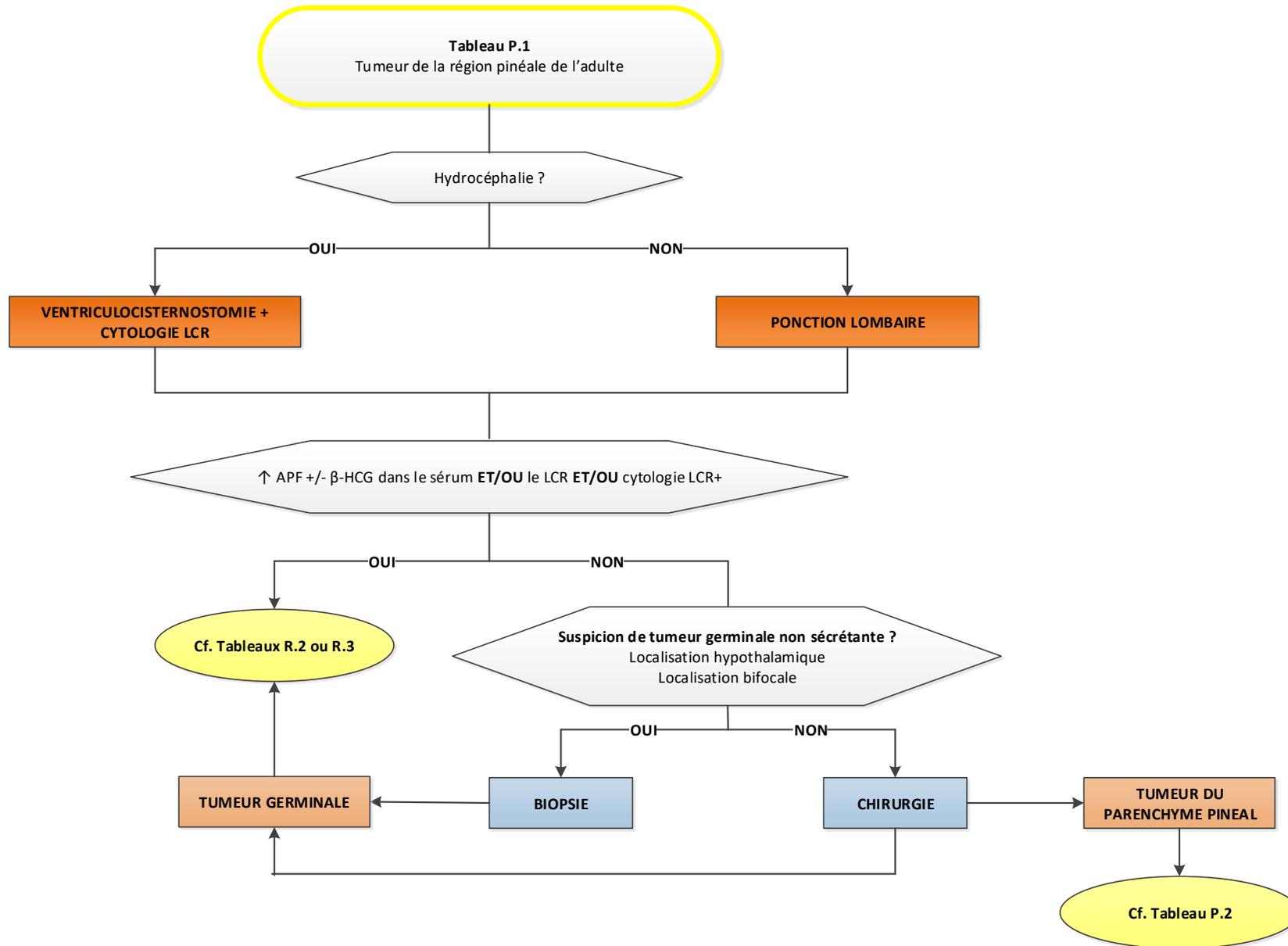
Annexes
T5 : RT-HTGRADE

Surveillance des papillomes des plexus choroïdes
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle



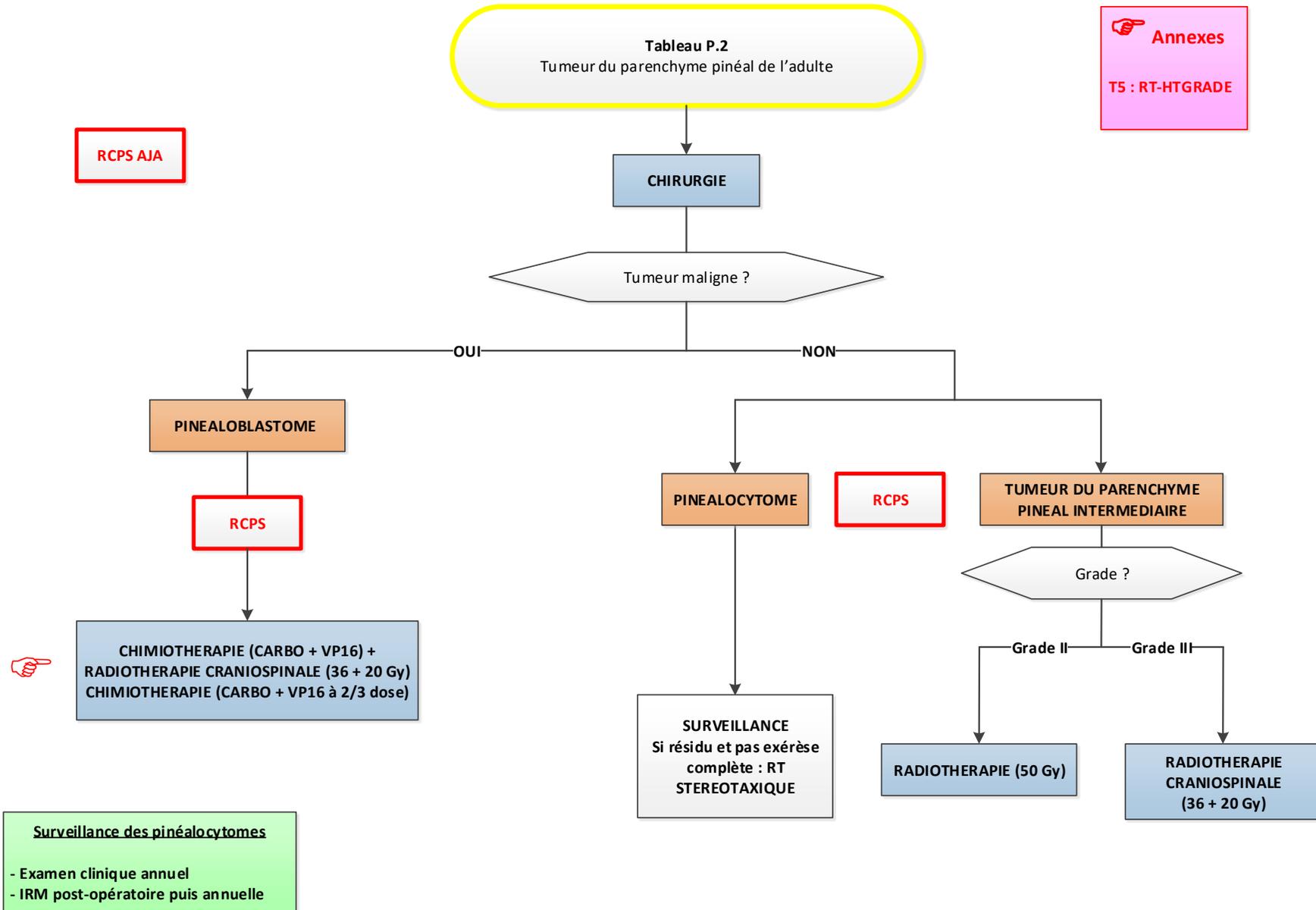
Annexes
 D3 : T NEURONALES
 T5 : RT-HTGRADE

Surveillance des tumeurs neuronales
 Anaplasiques : examen clinique + IRM post-opératoire annuels
 Non anaplasiques : examen clinique annuel + IRM post-opératoire



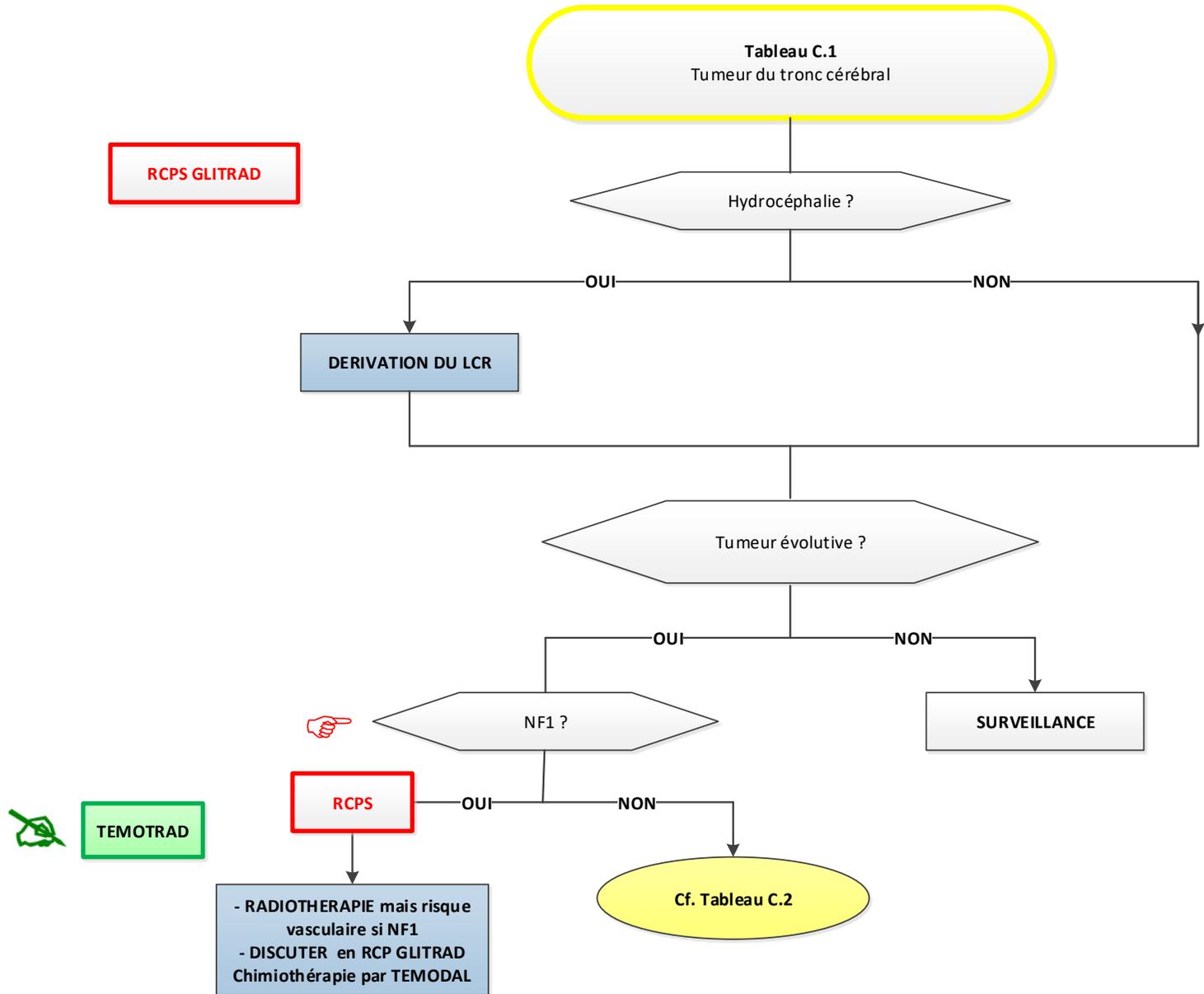
RCPS AJA

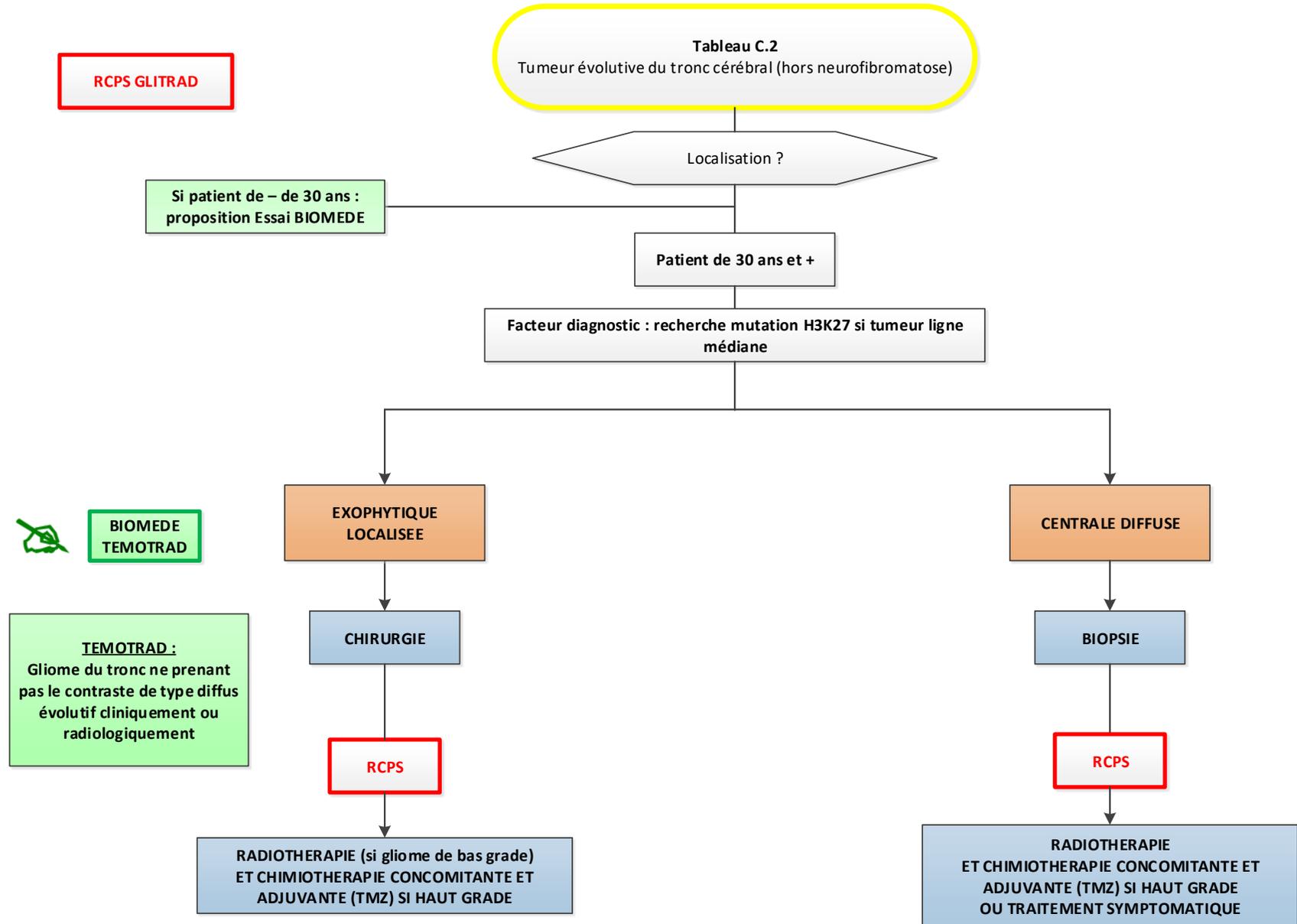
Annexes
T5 : RT-HTGRADE



RCPS GLITRAD

Annexes
 D5 : NF1
 D6 : ENFANT-NF1
 D7 : ADULTE-NF1





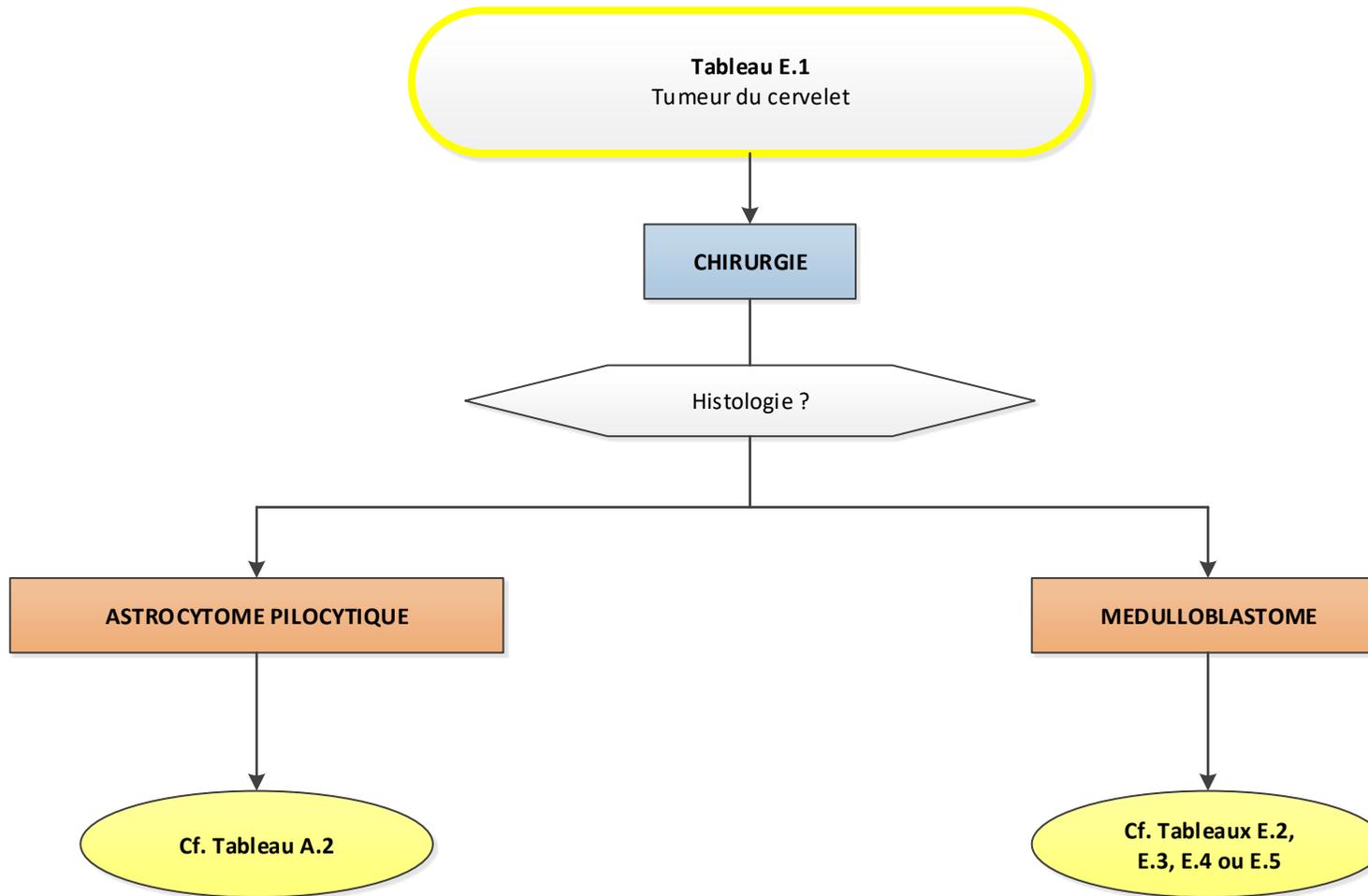
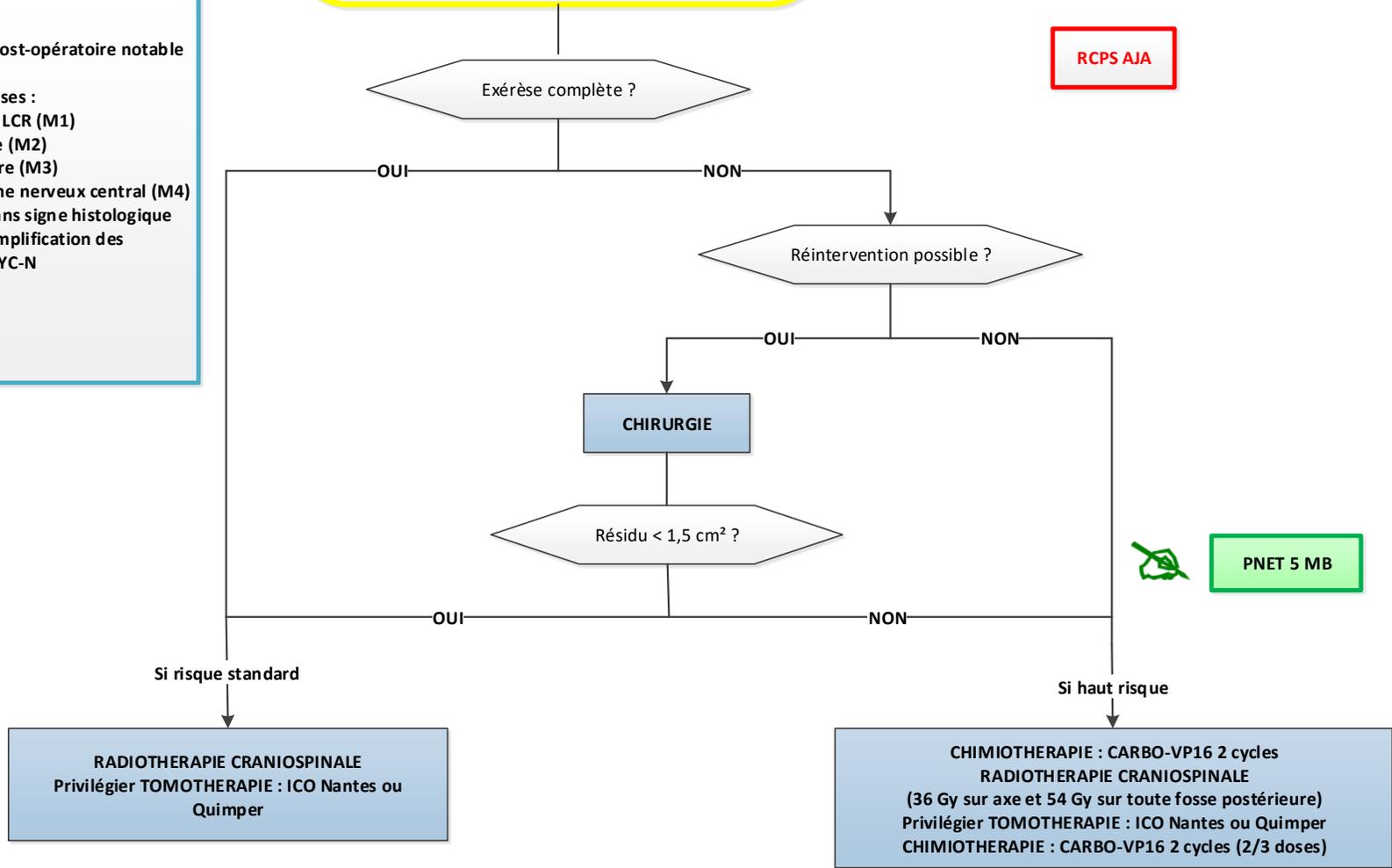


Tableau E.2
Médulloblastome non métastatique de l'adulte

RCPS AJA

Risque standard :
 - Absence de résidu post-opératoire notable (< 1,5 cm²)
 - 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)
 - Médulloblastome sans signe histologique d'anaplasie et sans amplification des oncogènes MYC et MYC-N

Haut risque :
 Tous les autres cas



PNET 5 MB

RSMA à Bordeaux

RCPS AJA

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

Biopsie pour vérifier l'anatomopathologie
et la biologie moléculaire
(glioblastome radio-induit)

Activation voie SHH ?

OUI

NON

INHIBITEUR DE VOIE SHH (SMO)

CHIMIOThERAPIE (TMZ ou Velbe)

En oncopédiatrie :
1- TOTEM : TOPOTECAN – TMZ
2- VP16 28j/28



**MEVITEM (vismodegid = ERIVEDGE®) à Lorient
TOTEM**

RCPS AJA

Tableau E.4
Médulloblastome métastatique

BIOPSIE

CHIMIOThERAPIE : CARBO-VP16 2 cycles
RADIOTHERAPIE CRANIOSPINALE
(36 Gy sur axe et 54 Gy toute fosse postérieure)
Privilégier TOMOTHERAPIE : ICO Nantes ou Quimper
CHIMIOThERAPIE : CARBO-VP16 2 cycles (2/3 doses)

OPTION : Autogreffe chez l'enfant

**Surveillance des médulloblastomes
desmoplastiques métastatiques**
- Examen clinique et IRM craniospinale biannuels

II AUTRES TUMEURS

G - TUMEURS MENINGEES

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

H - TUMEURS HYPOPHYSAIRES

- H.1 Adénome hypophysaire à prolactine [« Prolactinome »]
- H.2 Prolactinome traité médicalement
- H.3 Adénome hypophysaire avec acromégalie
- H.4 Acromégalie opérée
- H.5 Adénome hypophysaire et maladie de Cushing
- H.6 Maladie de Cushing récidivante
- H.7 Adénome hypophysaire non fonctionnel avec troubles visuels
- H.8 Adénome hypophysaire non fonctionnel récidivant évolutif

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

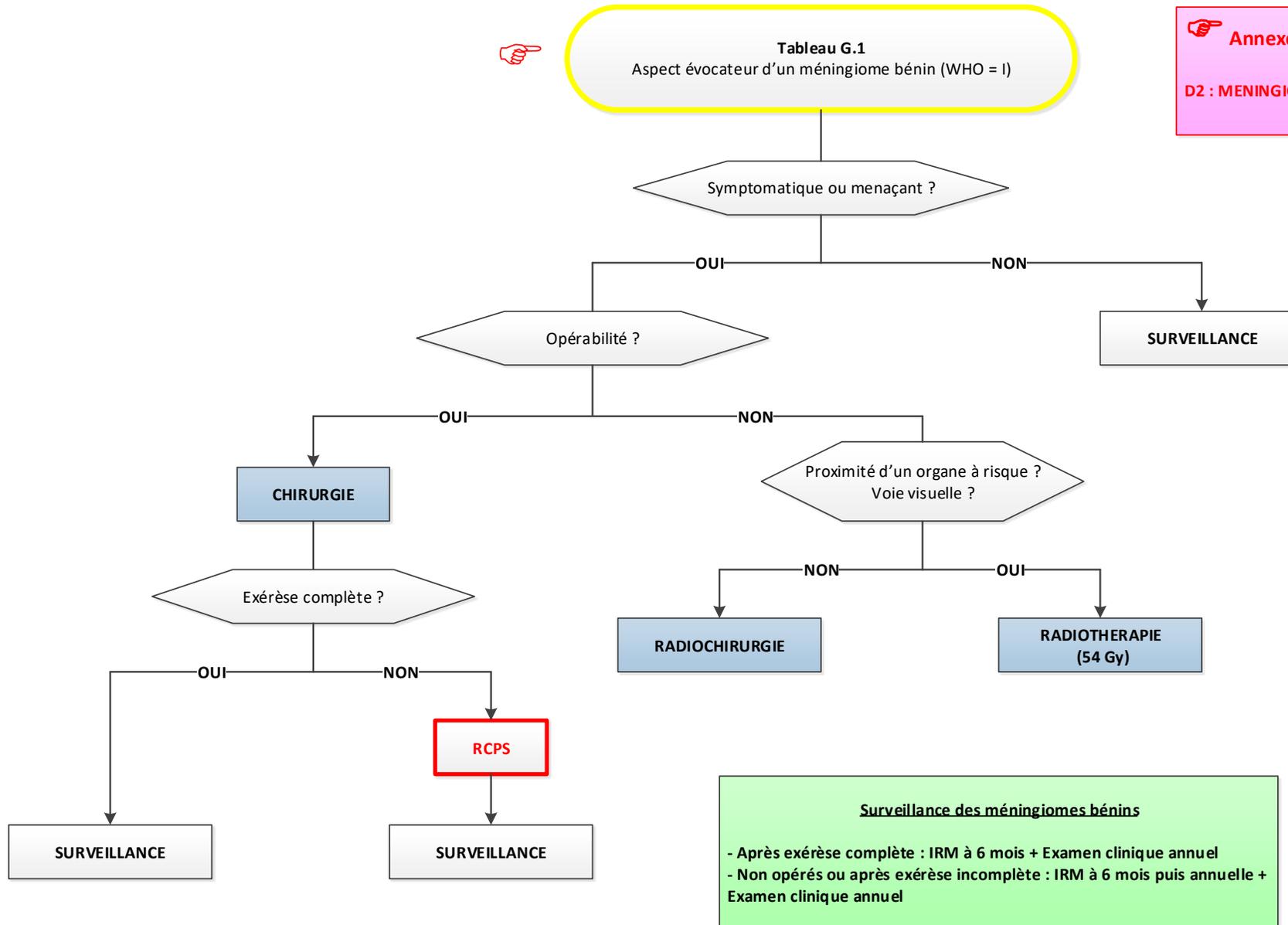
- R.1 Suspicion de tumeur germinale
- R.2 Germinome pur de l'adulte
- R.3 Tumeur germinale non séminomateuse de l'adulte

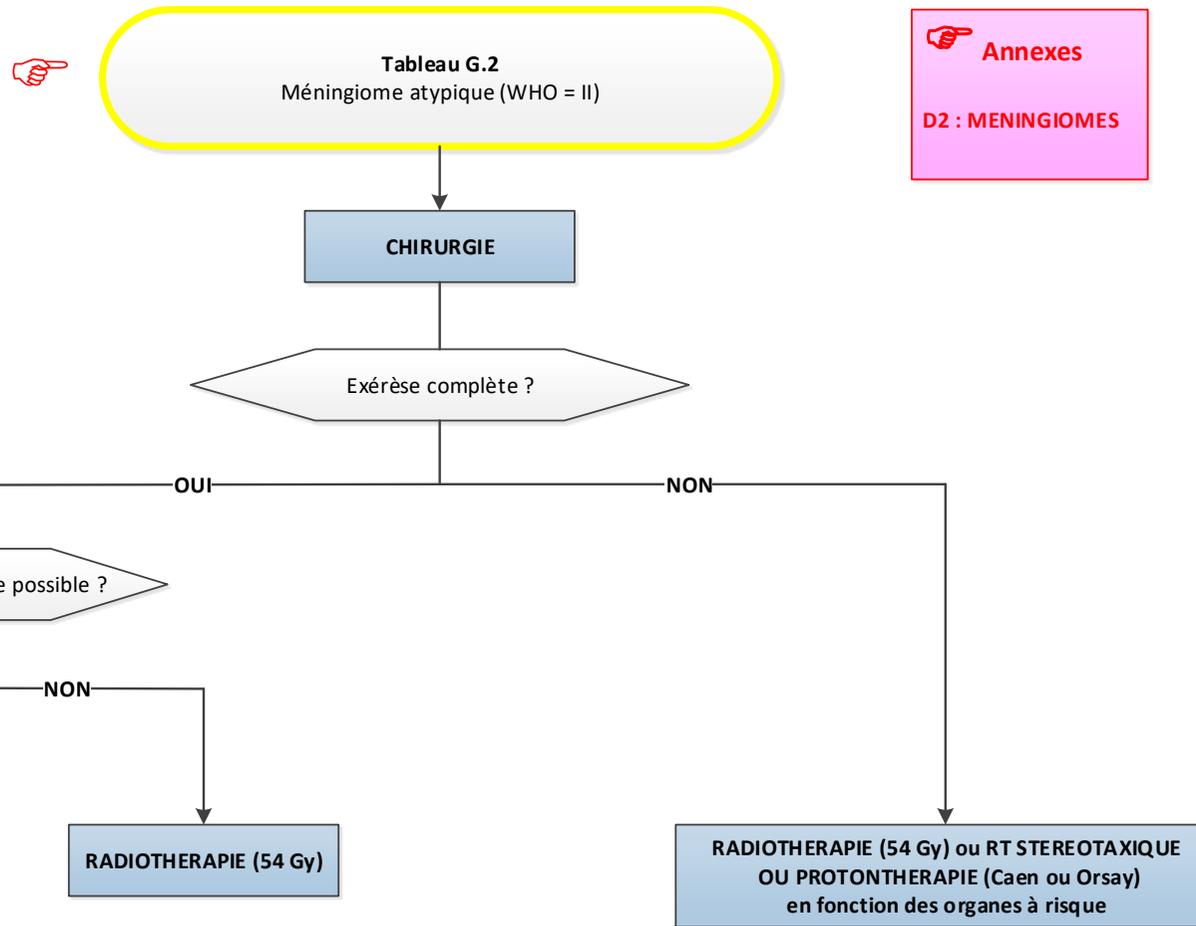
M - TUMEURS METASTATIQUES

- 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

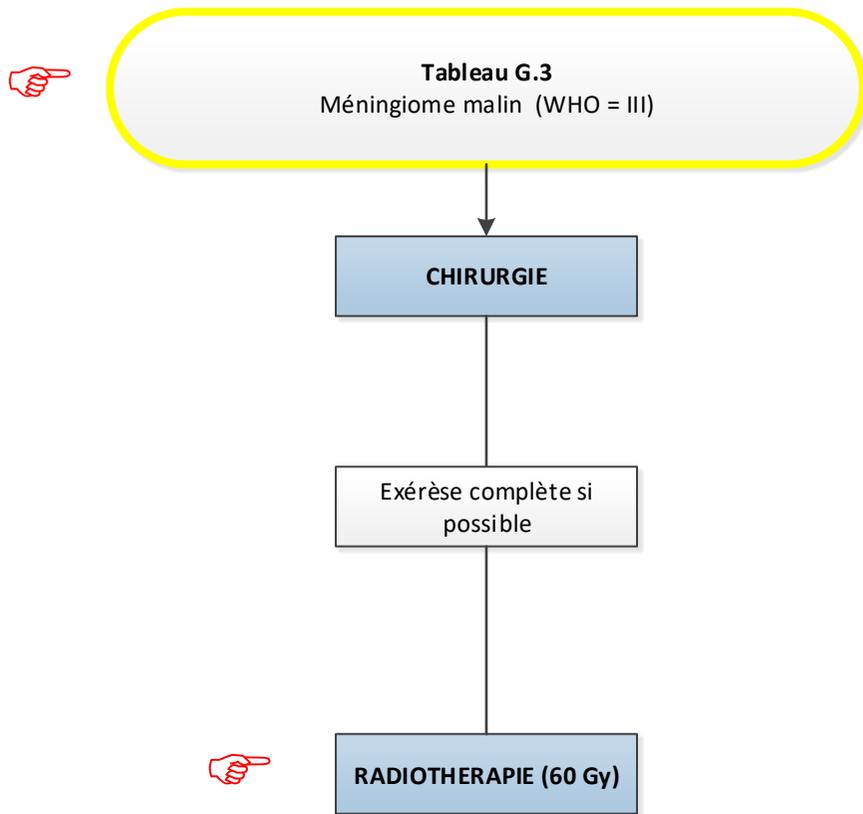
- S.1 Schwannome du VIII





Surveillance des méningiomes atypiques

- Examen clinique annuel
- IRM à 6 mois puis annuelle



Annexes
D2 : MENINGIOMES
T5 : RT-HTGRADE



Tableau G.4
Suspicion d'hémangiopéricytome

Annexes
T5 : RT-HTGRADE

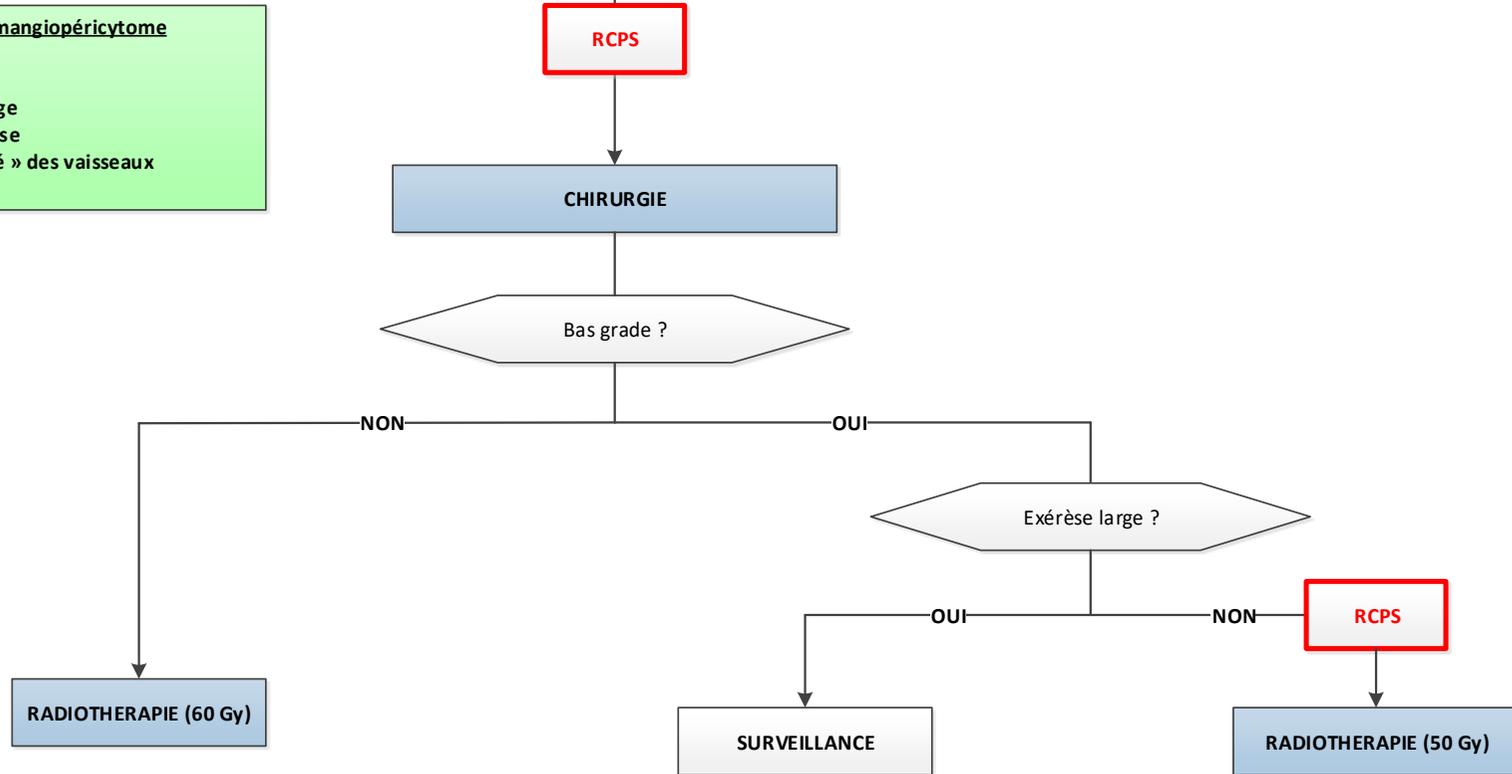
Suspicion d'hémangiopéricytome

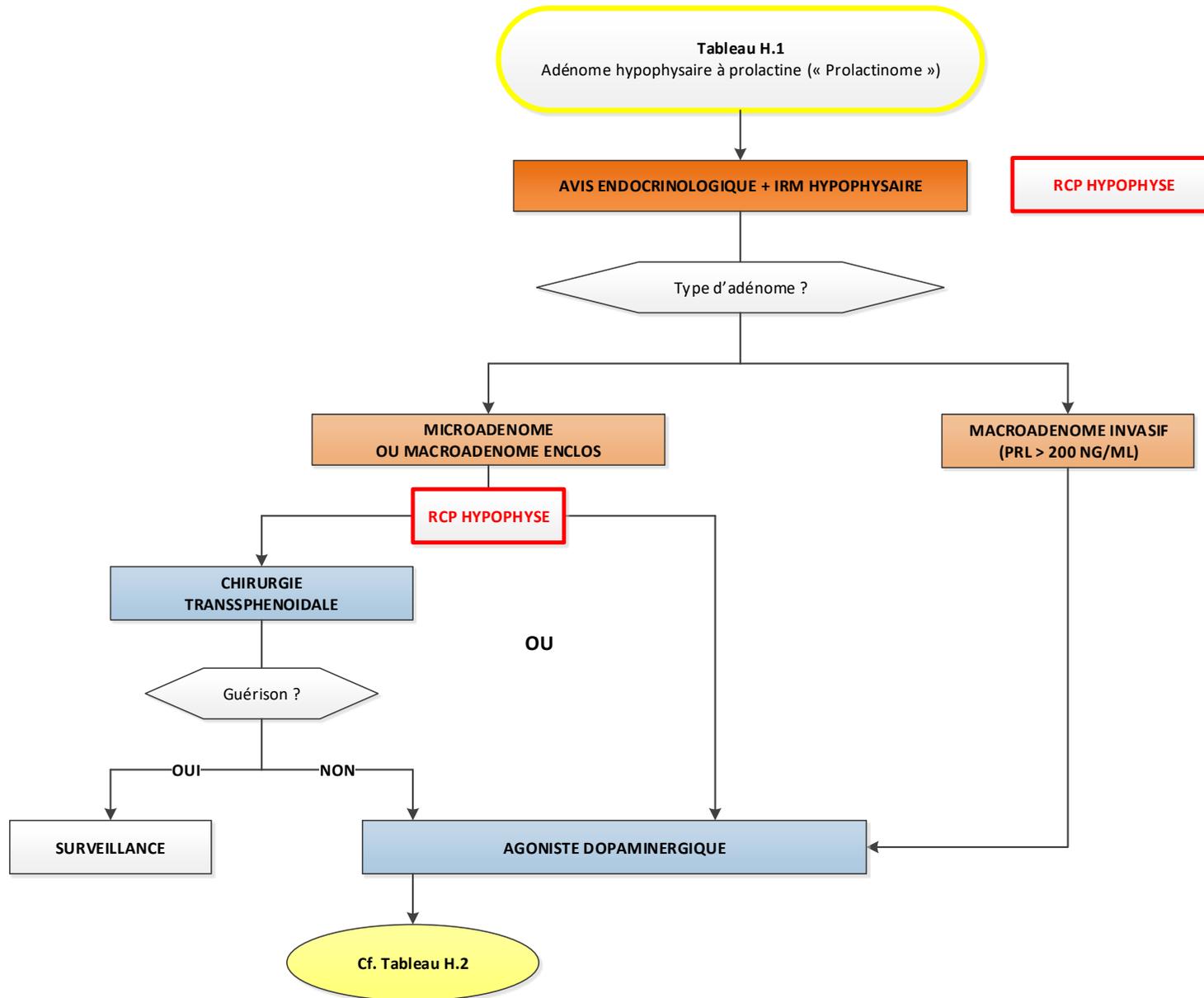
- Adulte jeune
- Base d'implantation large
- Prise de contraste intense
- Aspect « Tirebouchonné » des vaisseaux

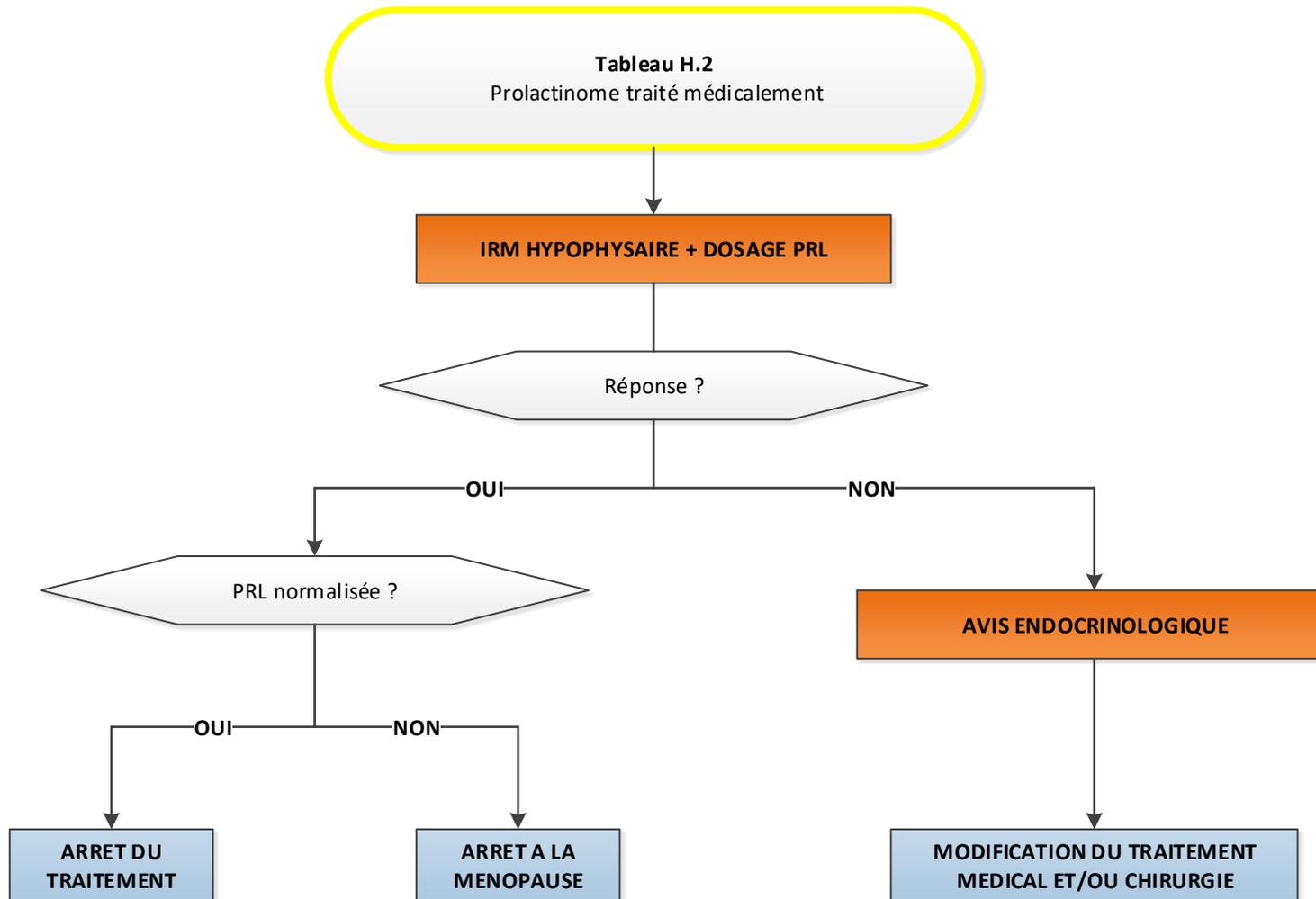


Surveillance des hémangiopéricytomes de bas grade

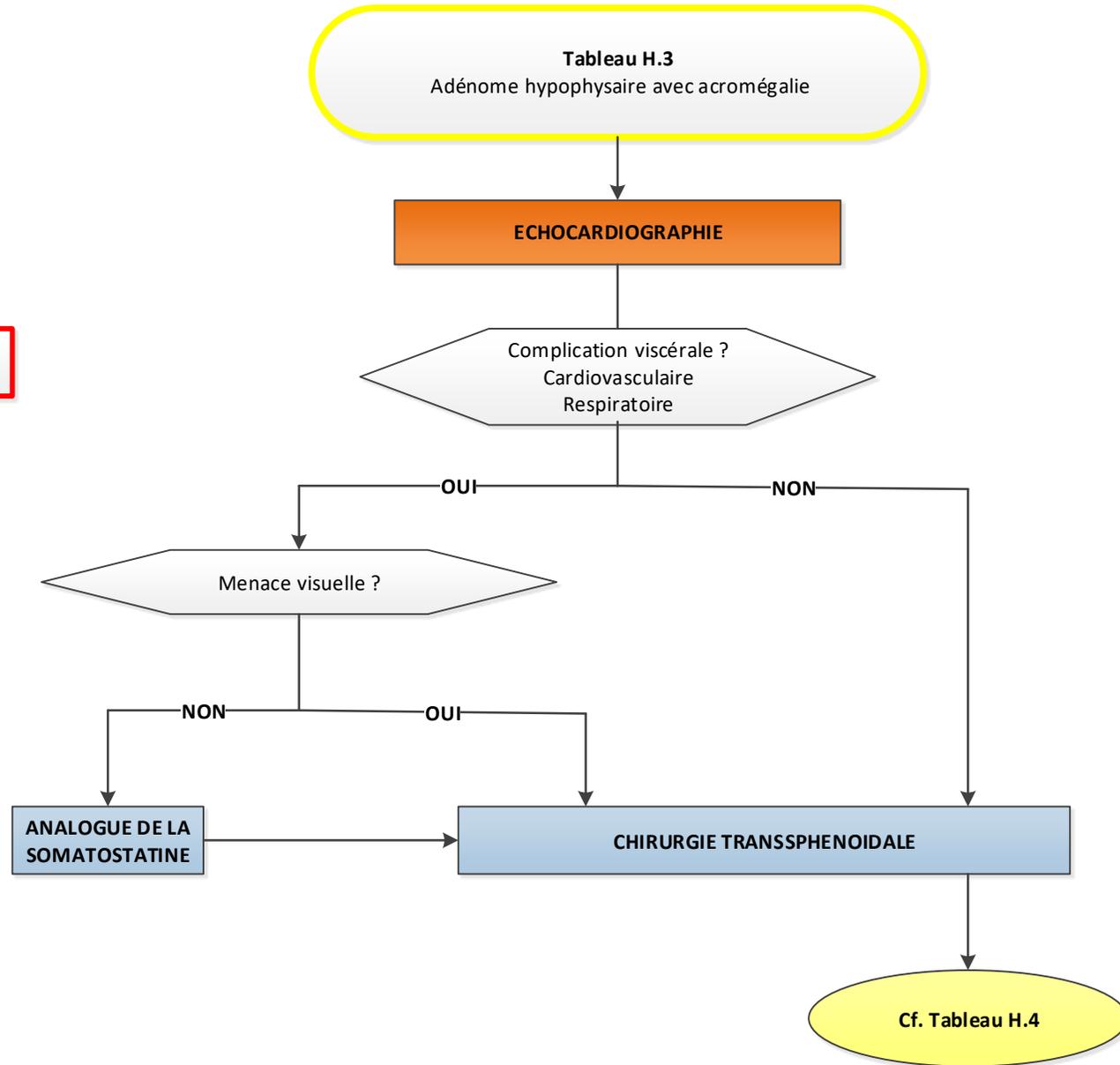
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- Risque métastases : TDM TAP au diagnostic puis un examen par an

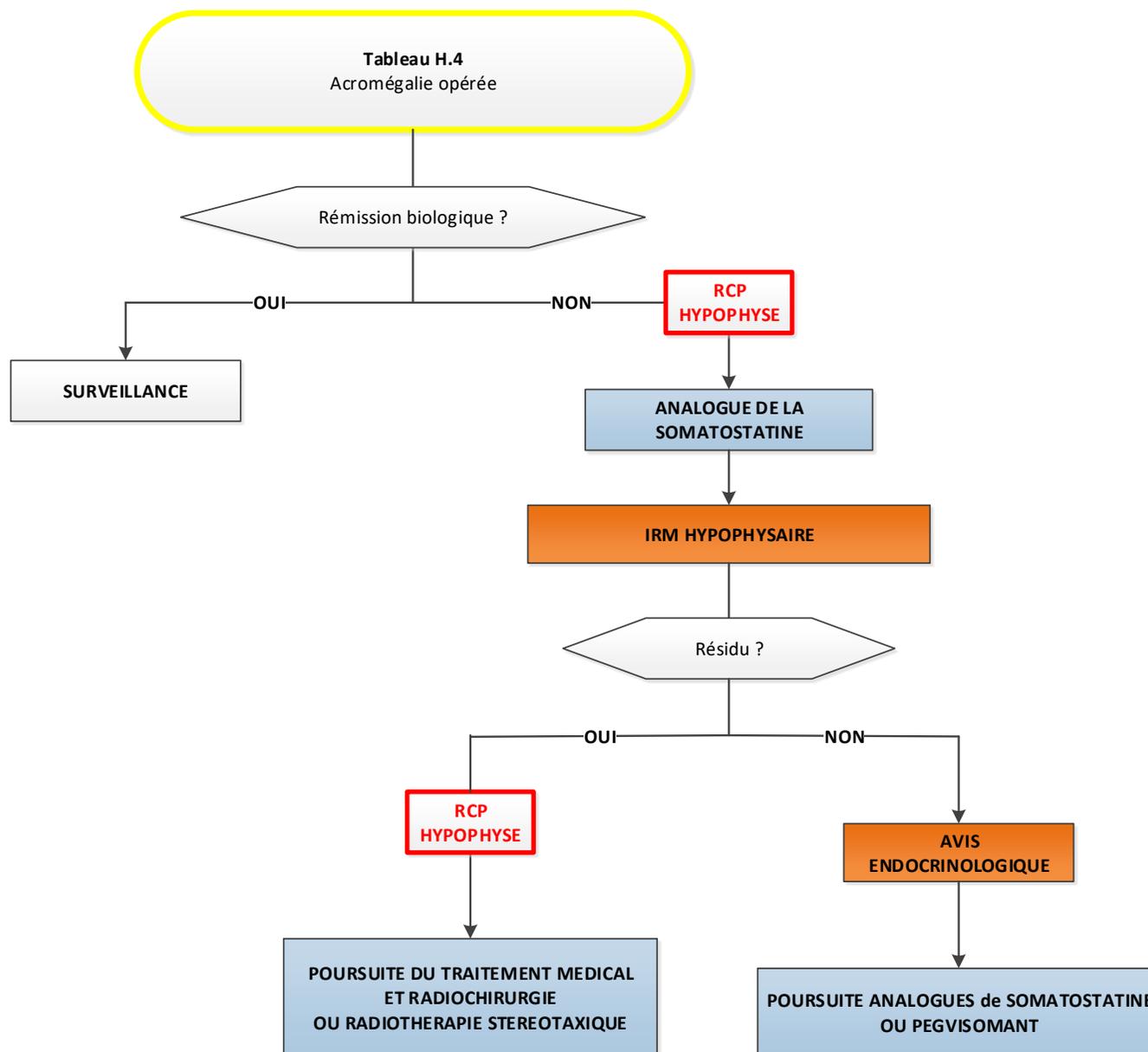


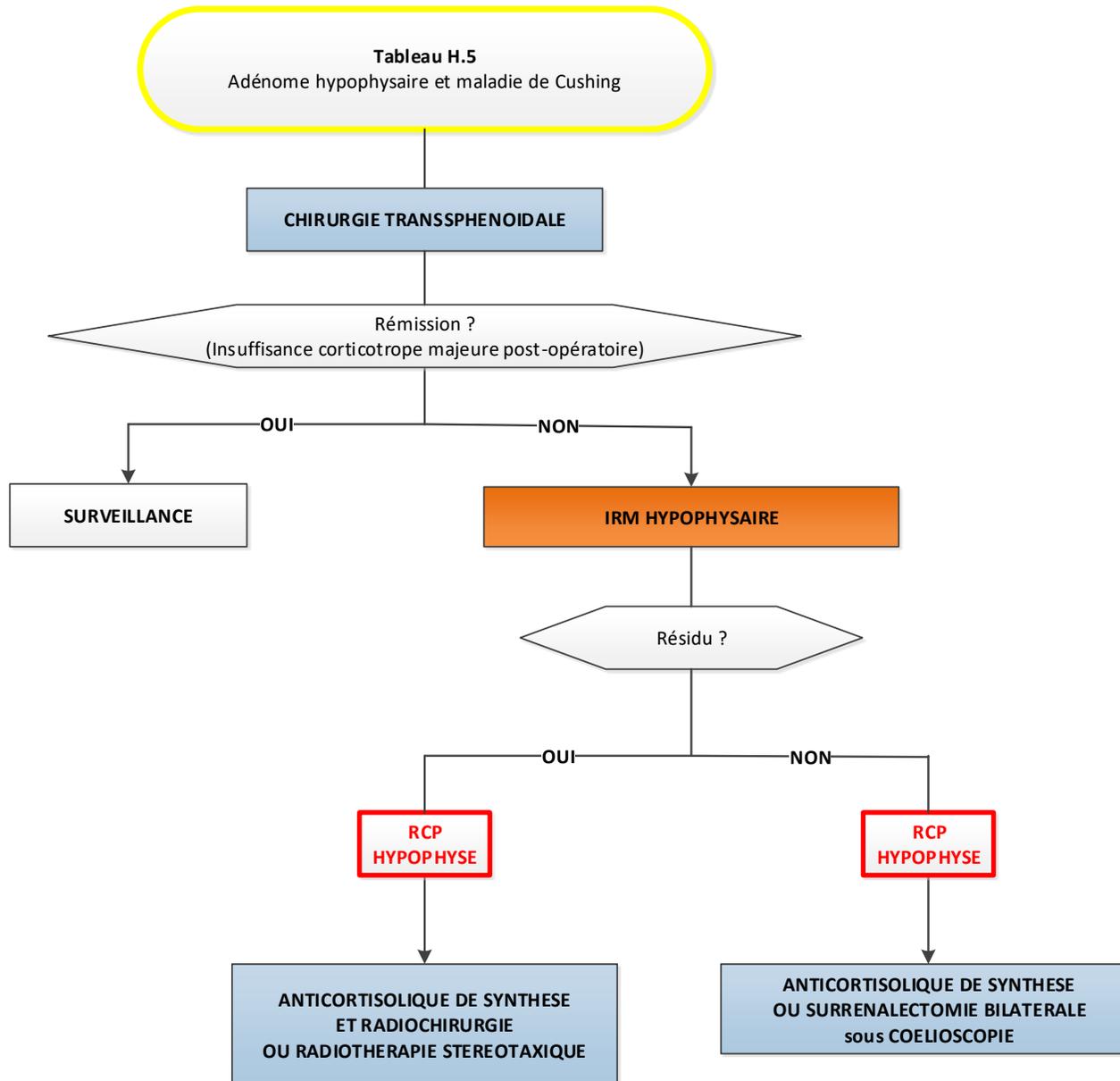


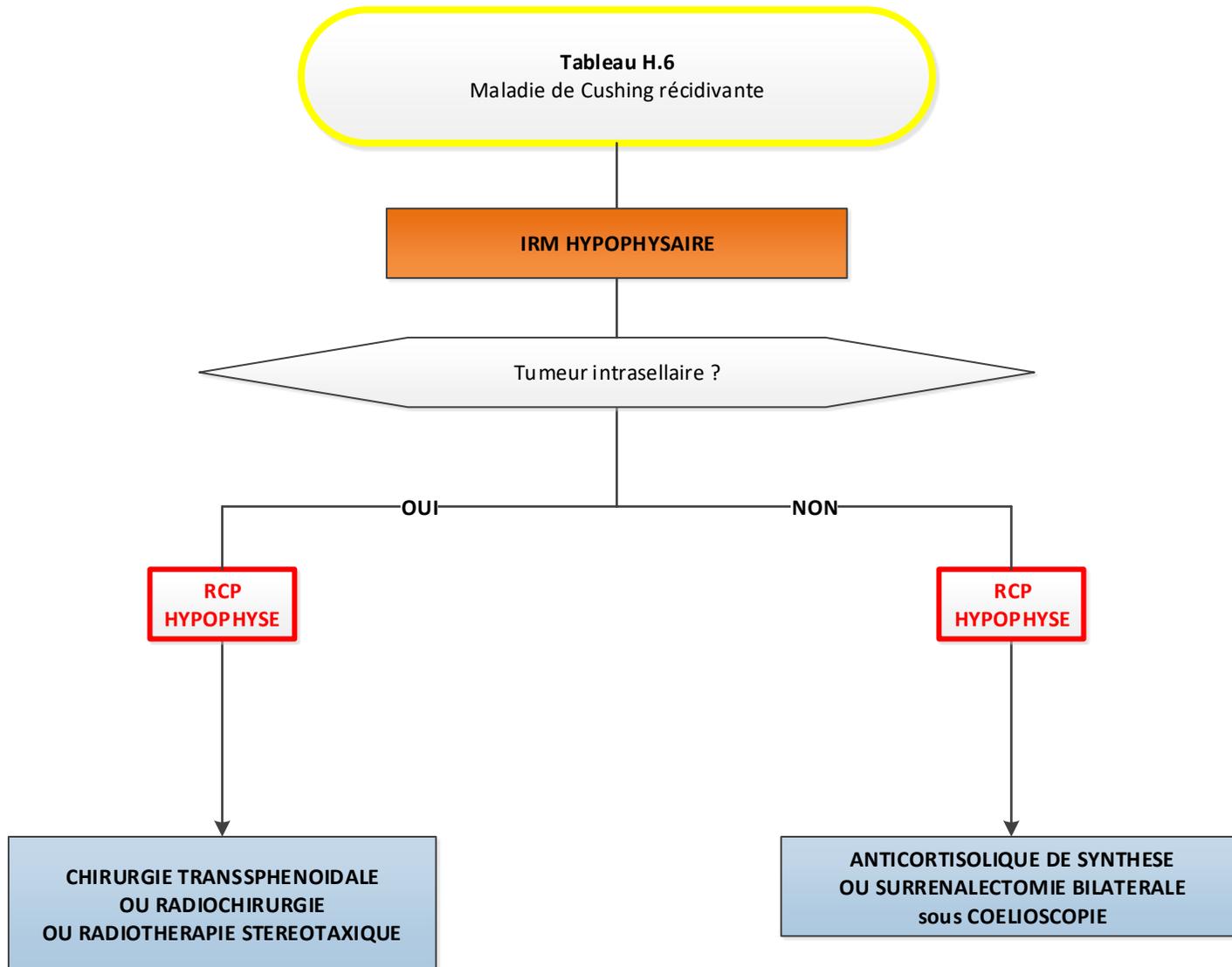


RCP HYPOPHYSE









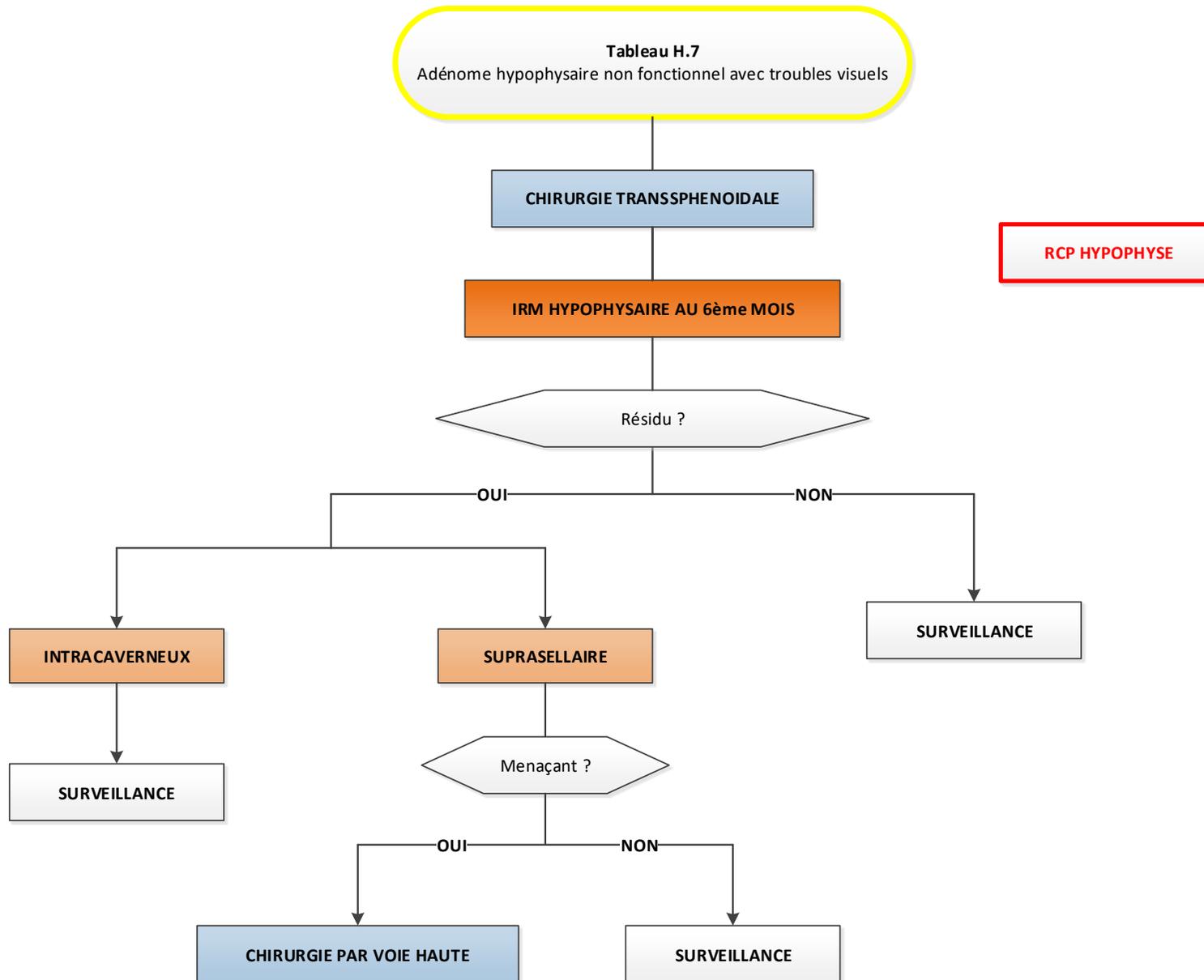
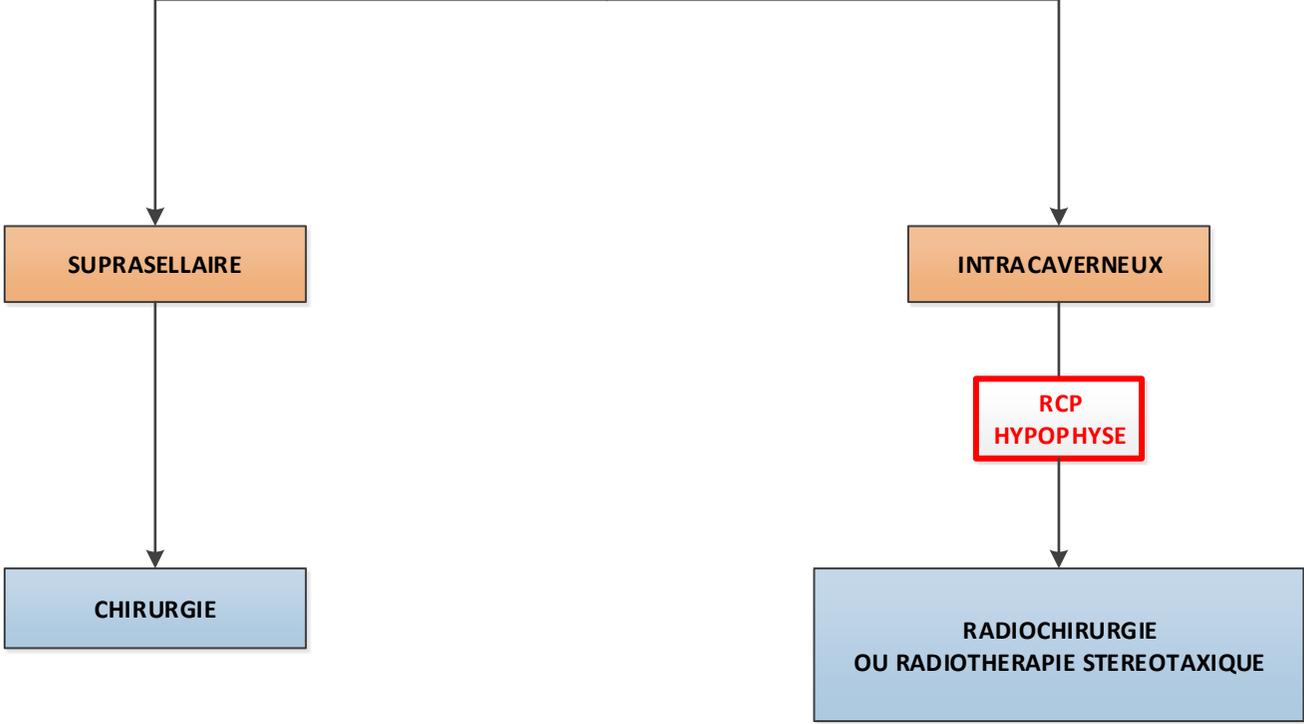
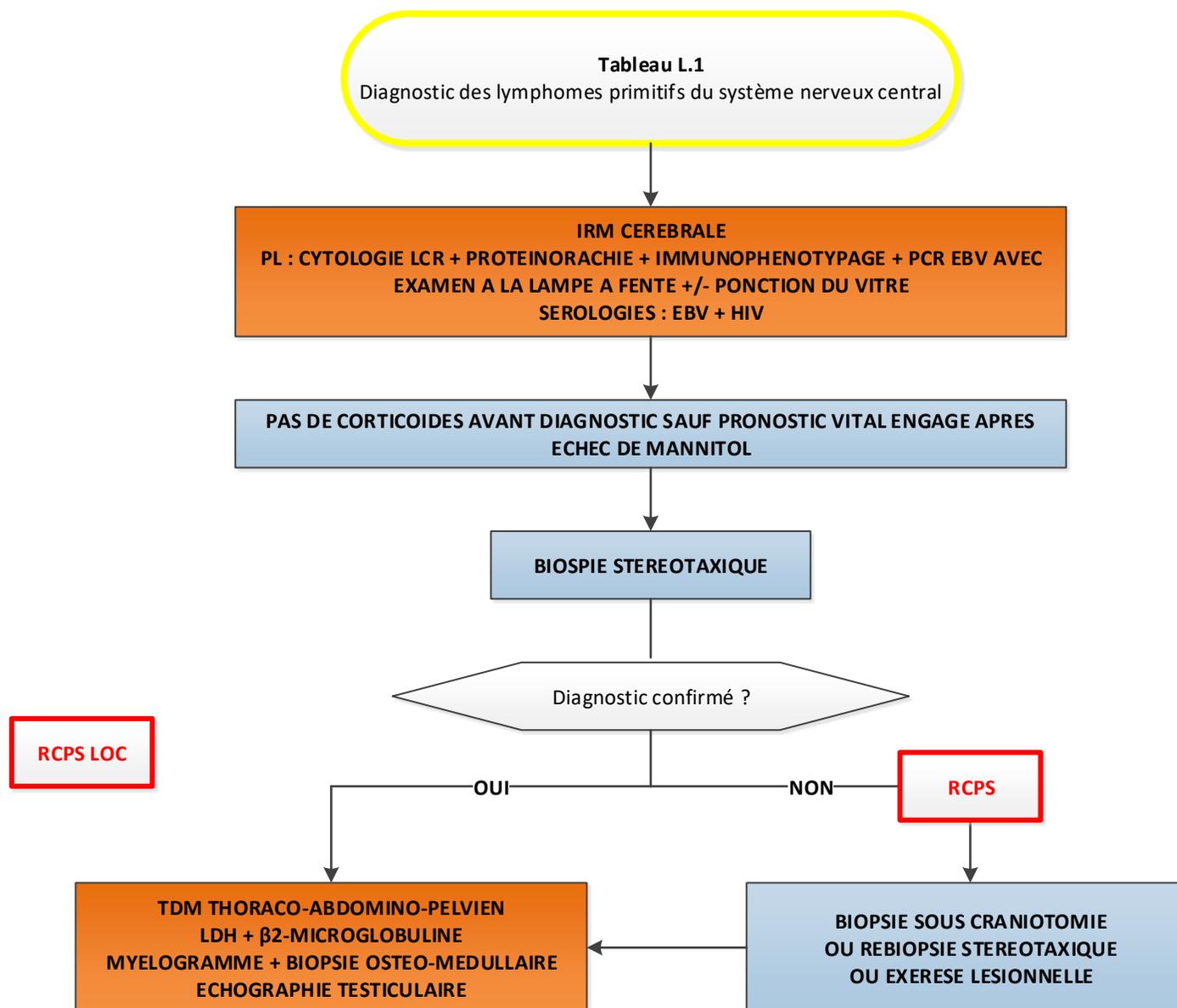
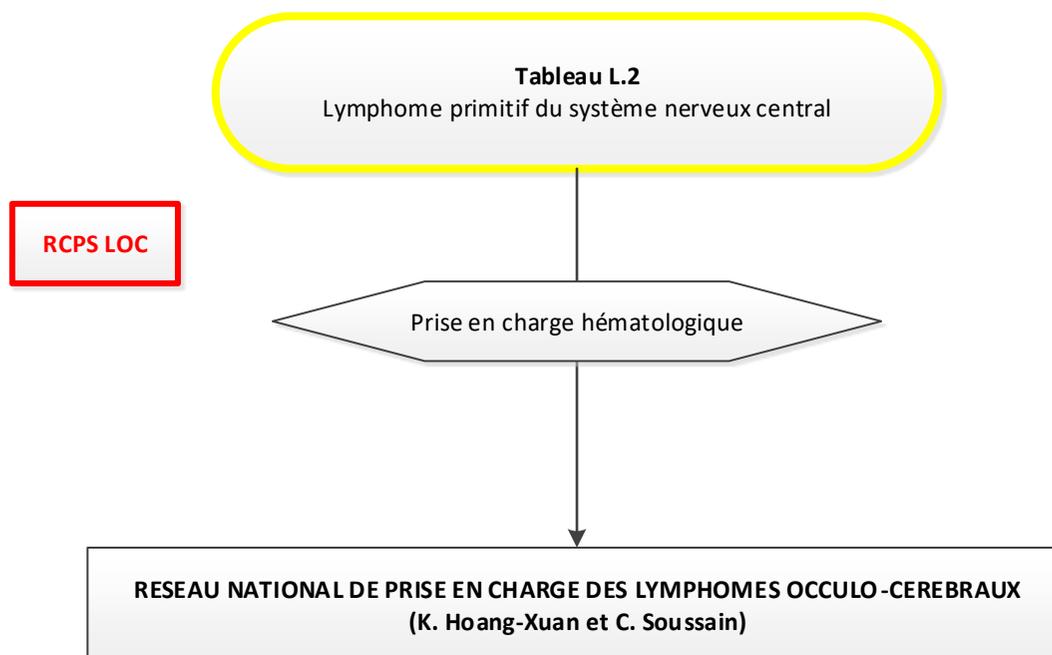
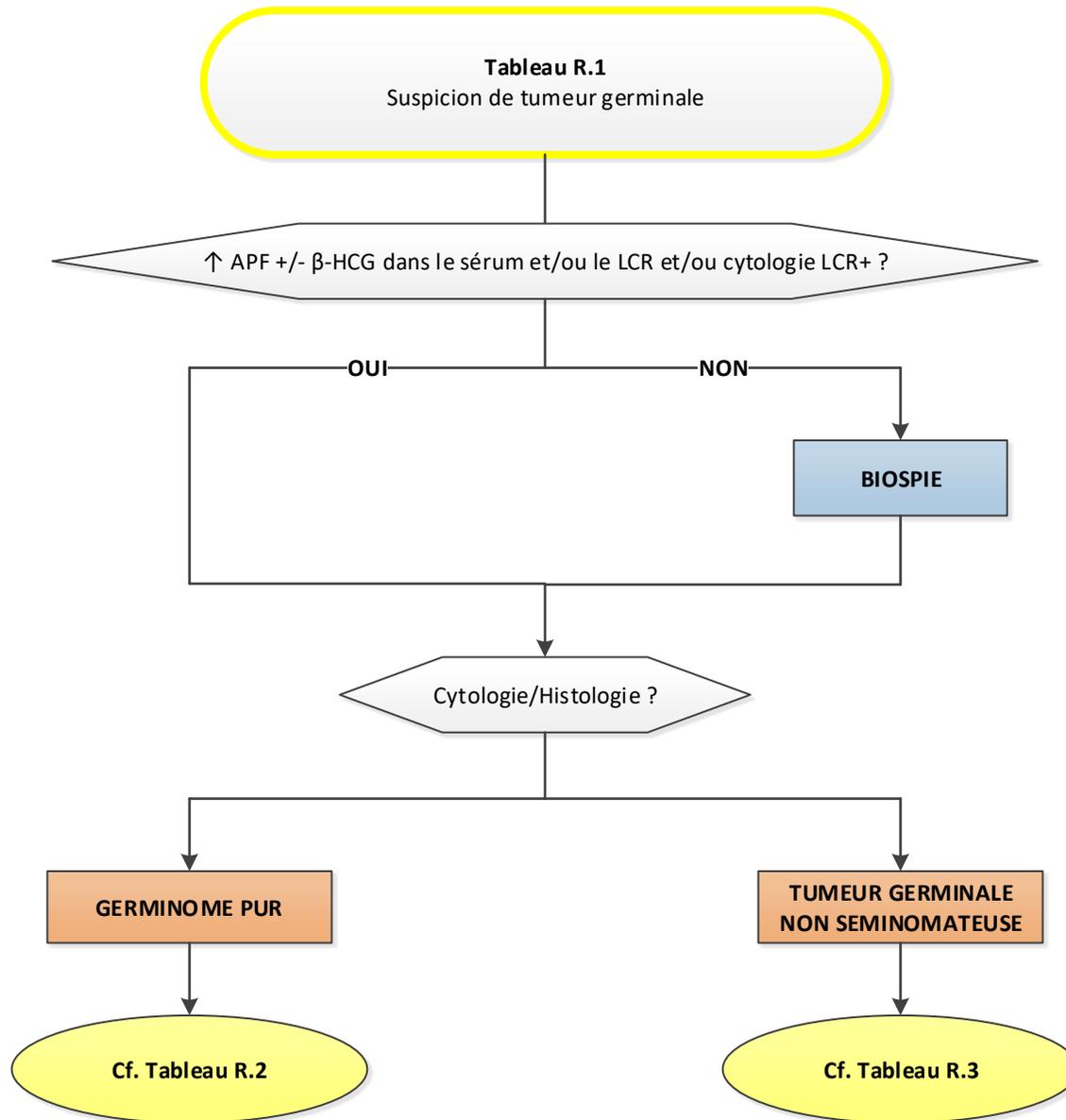


Tableau H.8
Adénome hypophysaire non fonctionnel récidivant évolutif

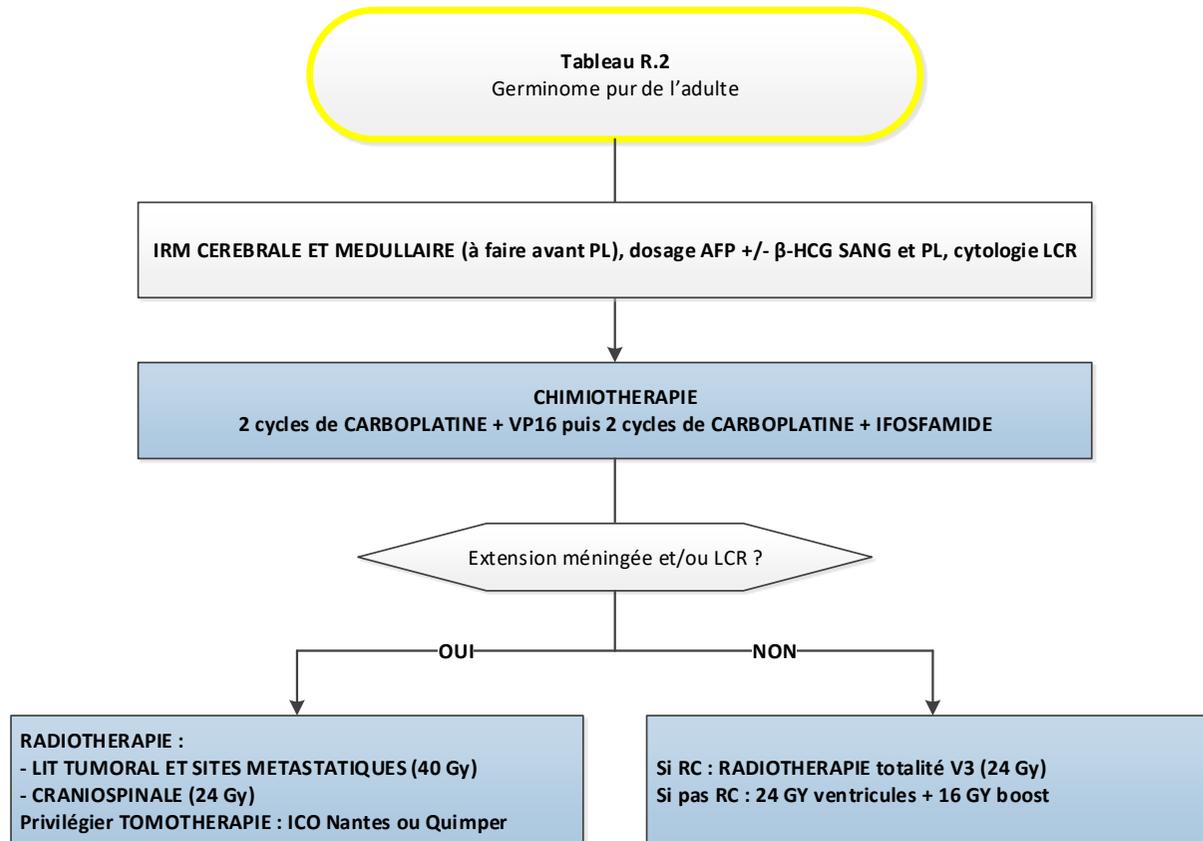






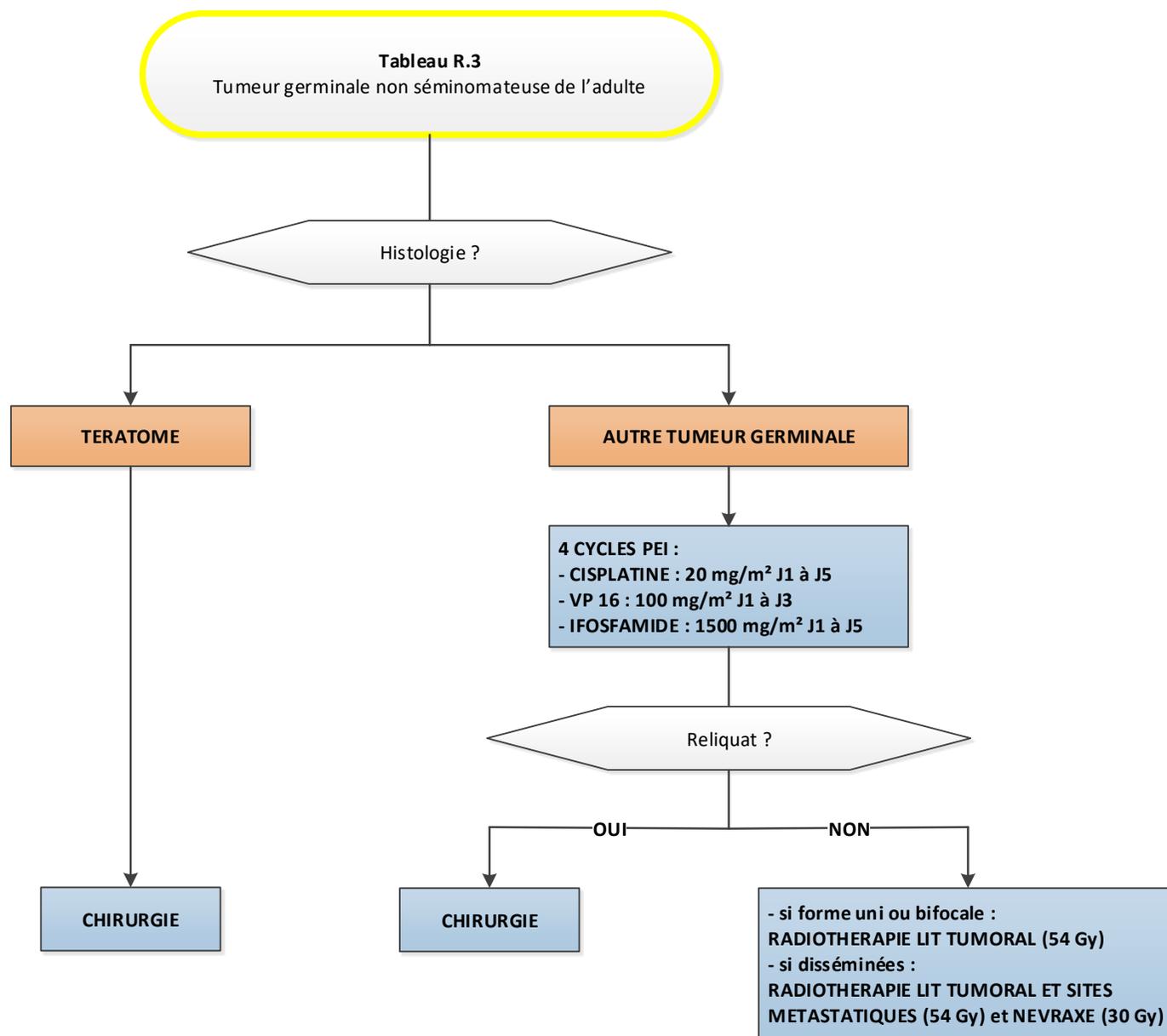


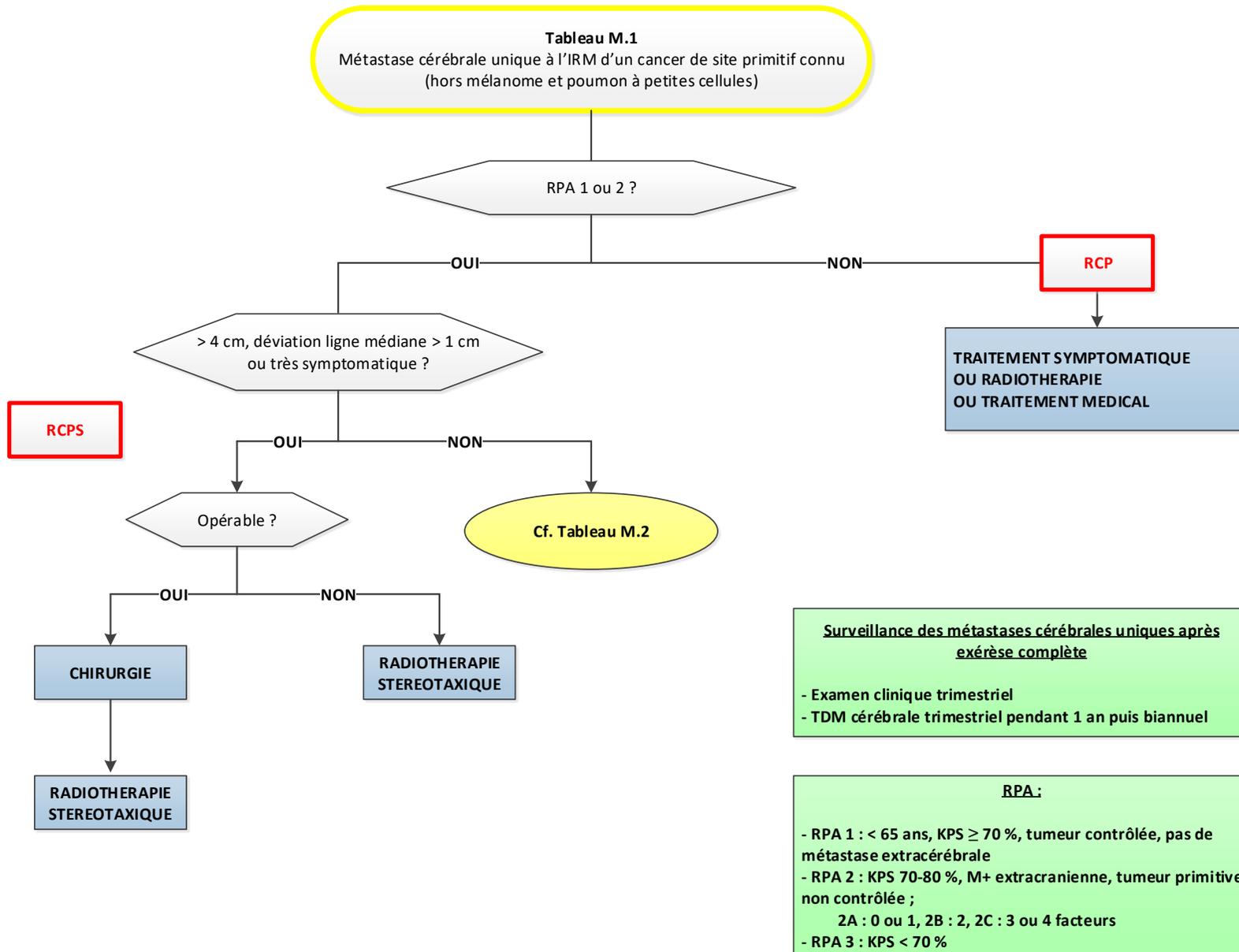
RCPS AJA

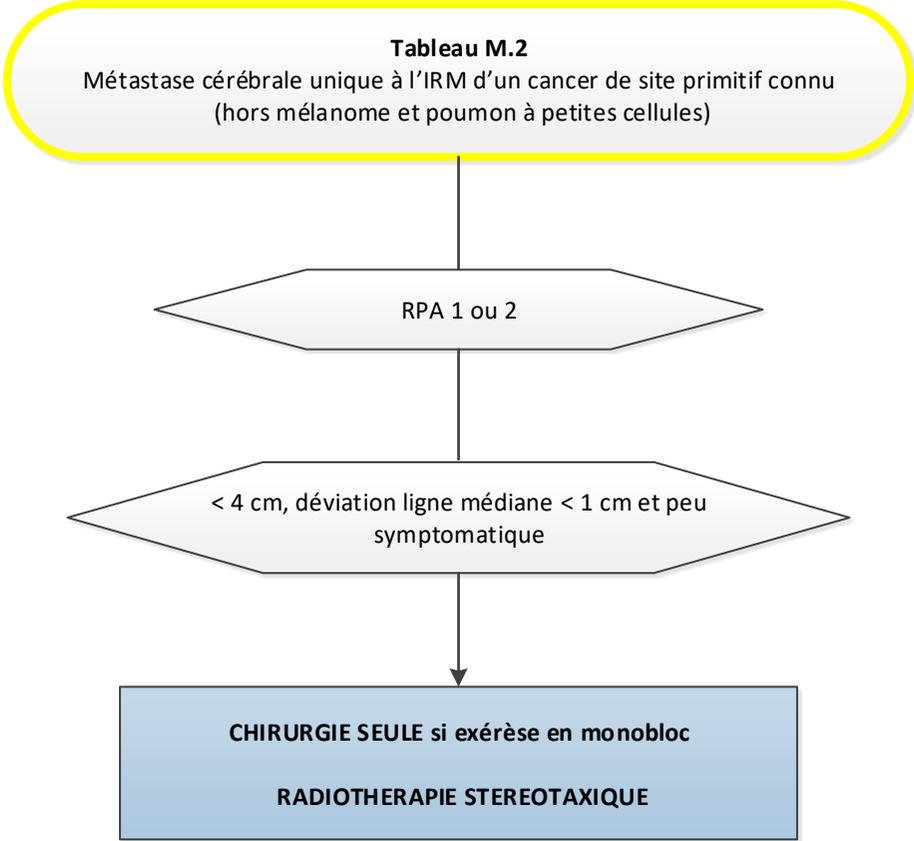


Surveillance des germinomes

- Examen clinique tous les 4 mois la 1ère année puis semestriel pendant 1 an puis annuel
- +/- Examen endocrinien annuel si localisation hypothalamo-hypophysaire ou pinéale 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 1ère année, puis semestrielle pendant 1 an puis annuelle







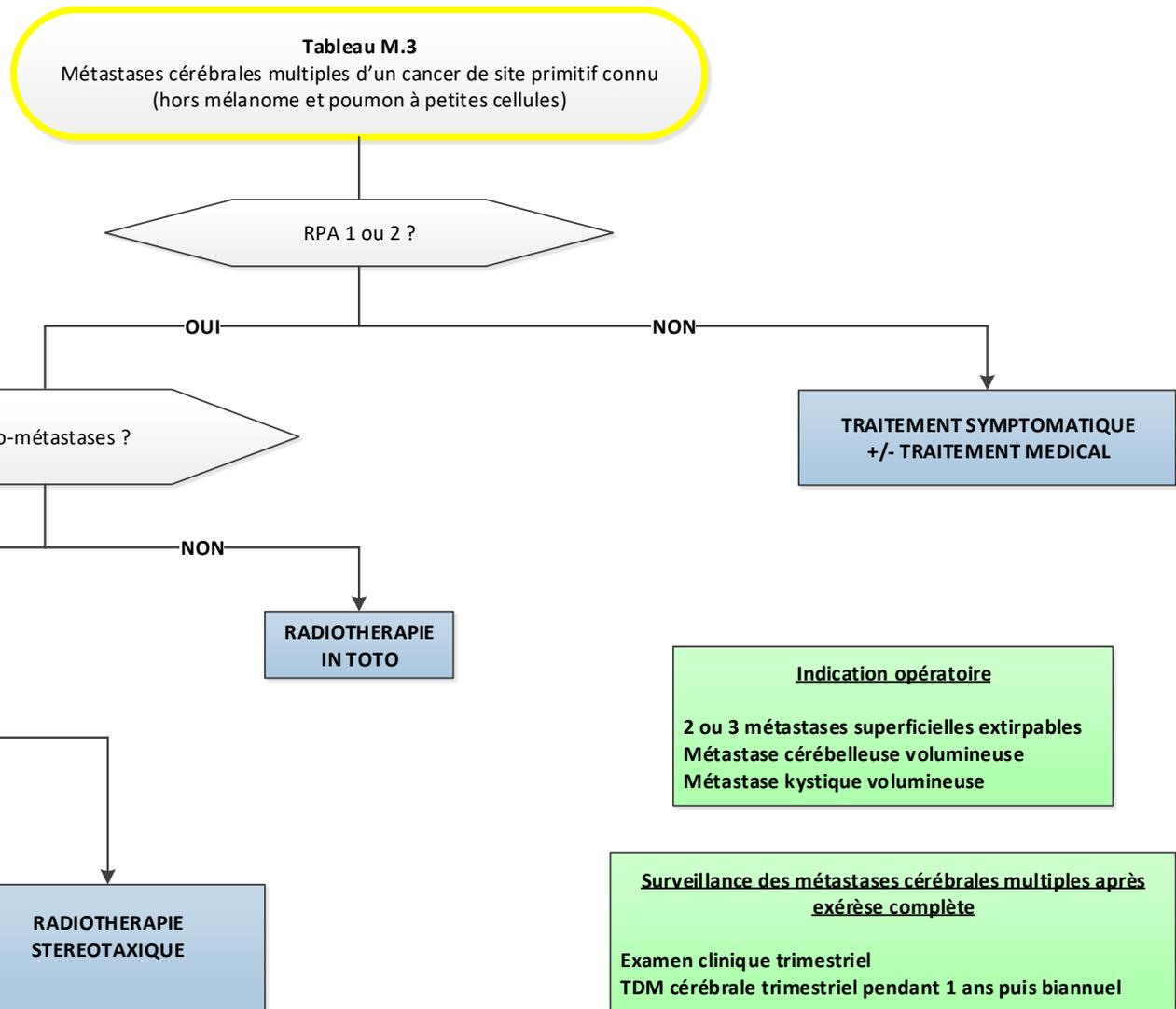
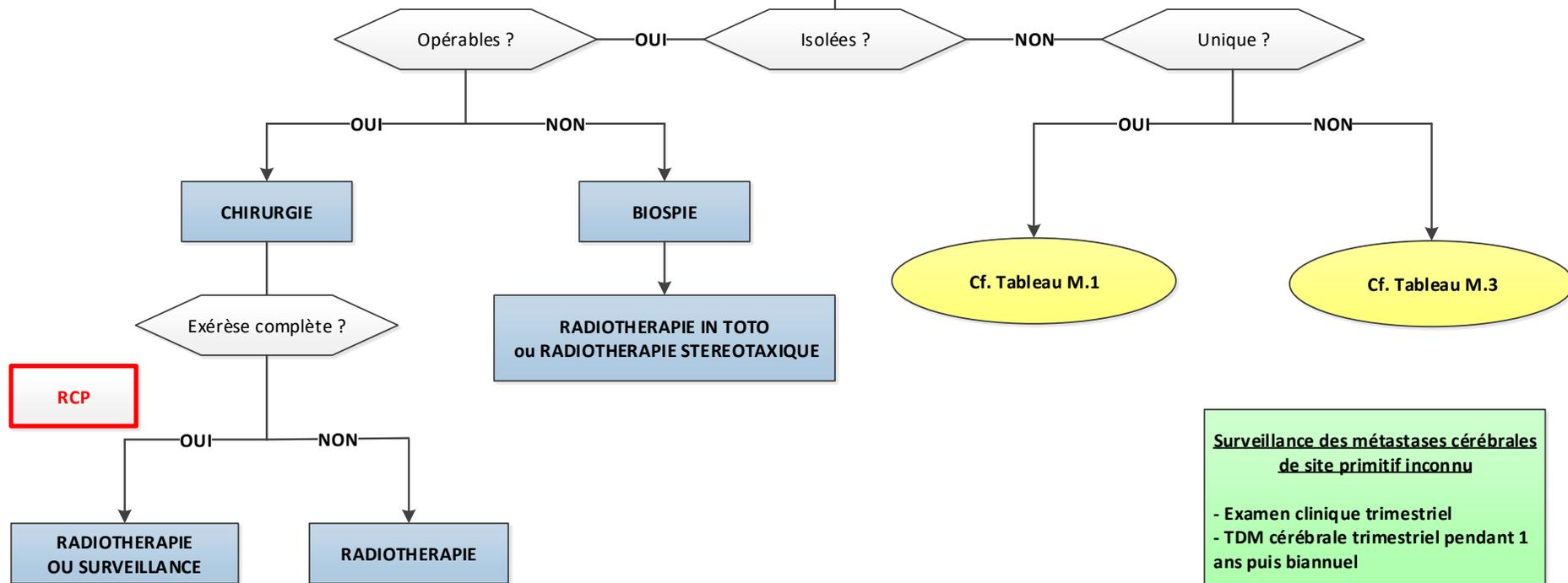


Tableau M.4
Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu

Annexes
T3 : CT-FOTE
T7 : CT-TMZ
T8 : RTCT-FOTE

EXAMEN CLINIQUE COMPLET
TDM THORACO-ABDOMINO-PELVIEN
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 trimestriel pendant 1 ans puis biennuel

Tableau M.5
 Traitement des métastases cérébrales d'un mélanome

TABLEAU MXXVII Version 14 validée le 5 octobre 2018

TRAITEMENT LOCAL D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES

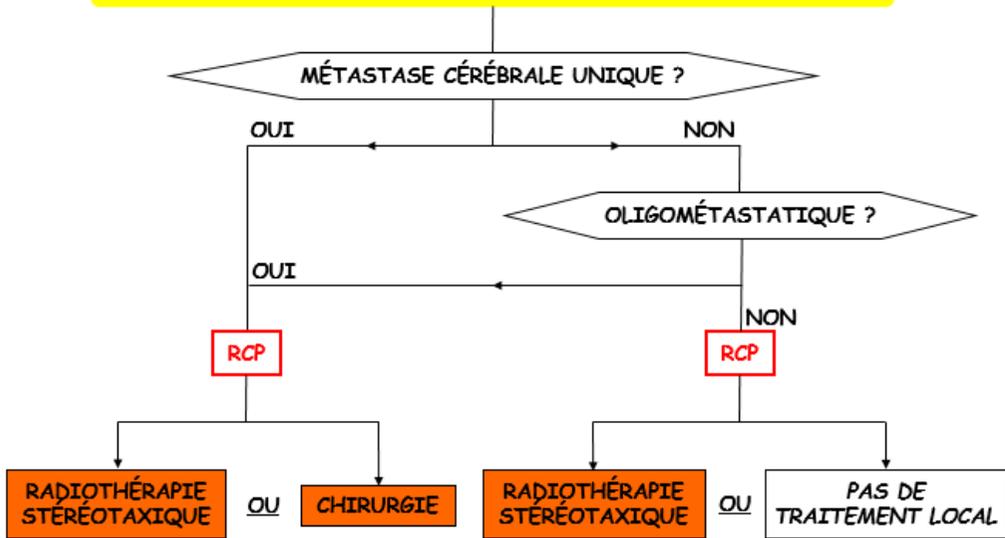


TABLEAU MXXVIII Version 14 validée le 5 octobre 2018

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES

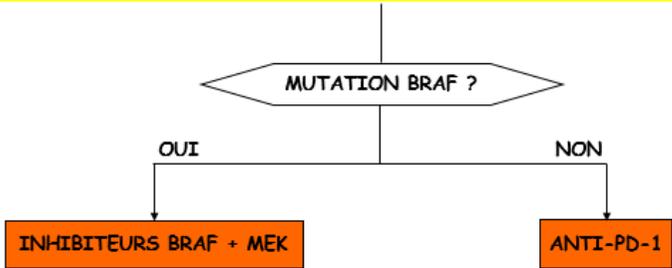


TABLEAU MXXIX

Version 14 validée le 5 octobre 2018

TRAITEMENT DE 1^{ère} INTENTION D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES

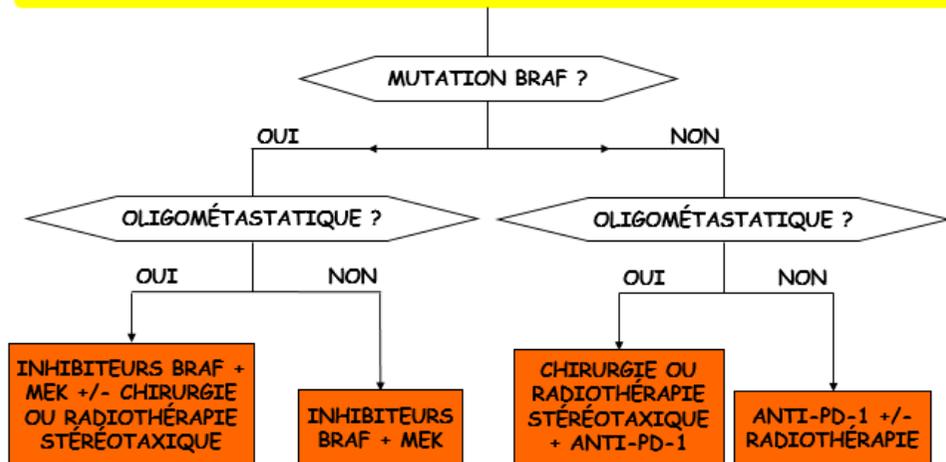
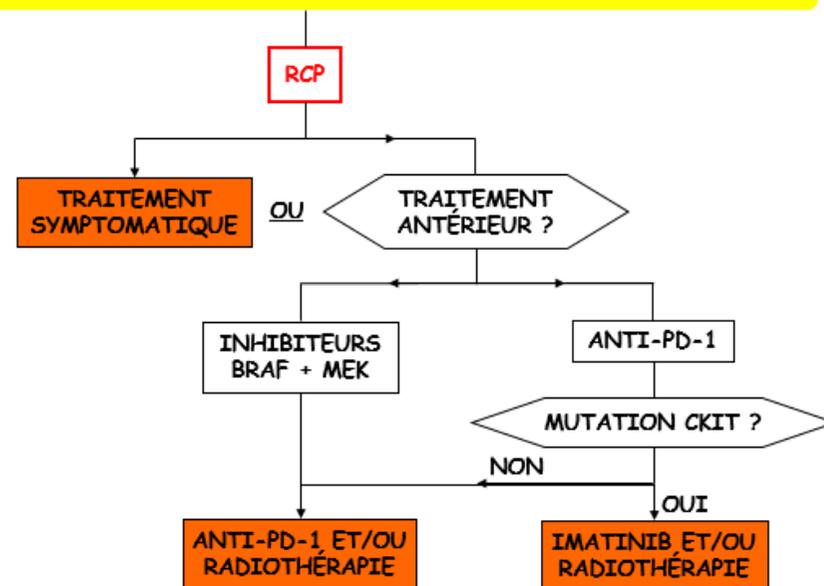


TABLEAU MXXX

Version 14 validée le 5 octobre 2018

TRAITEMENT DE 2^{ème} INTENTION D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES



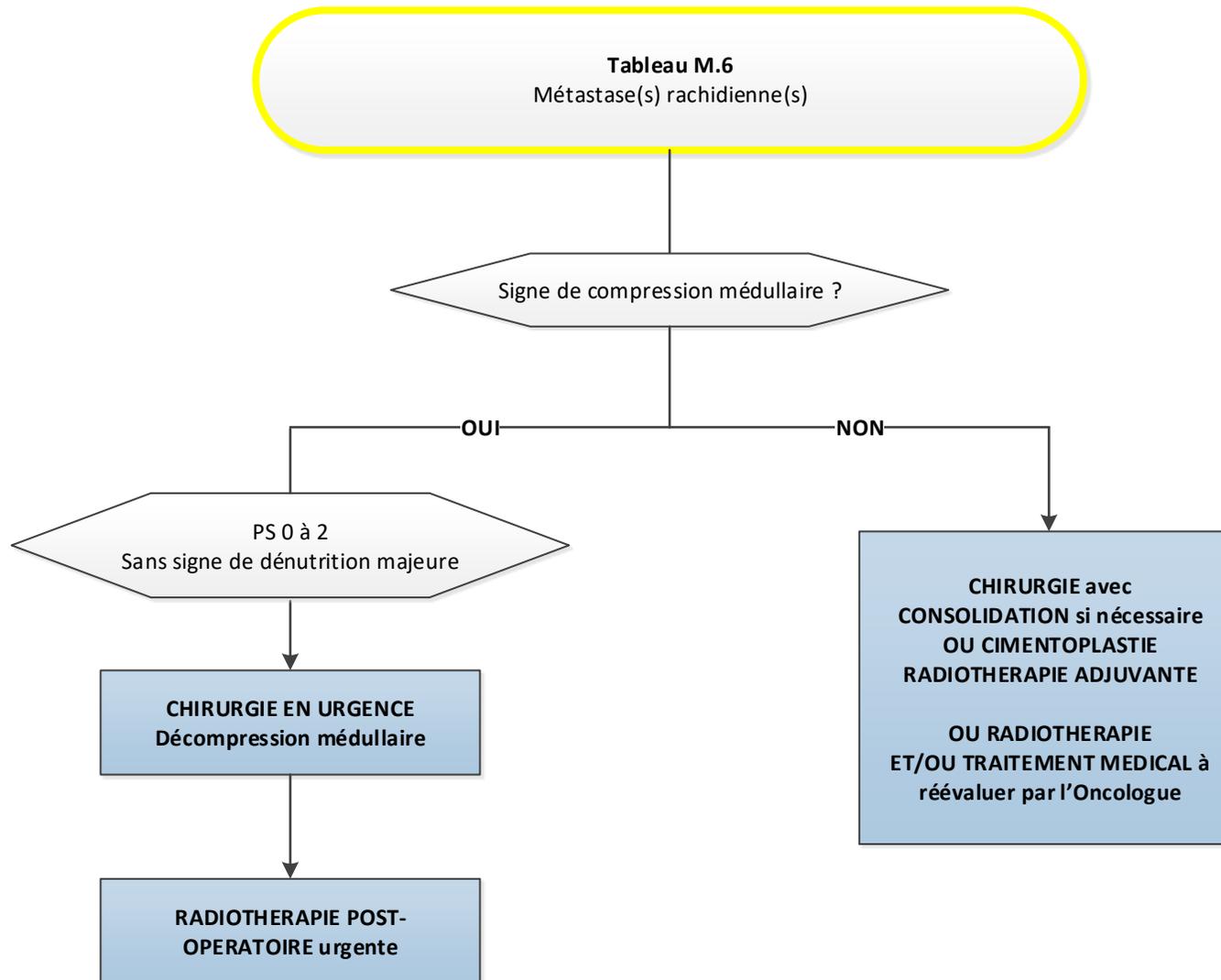
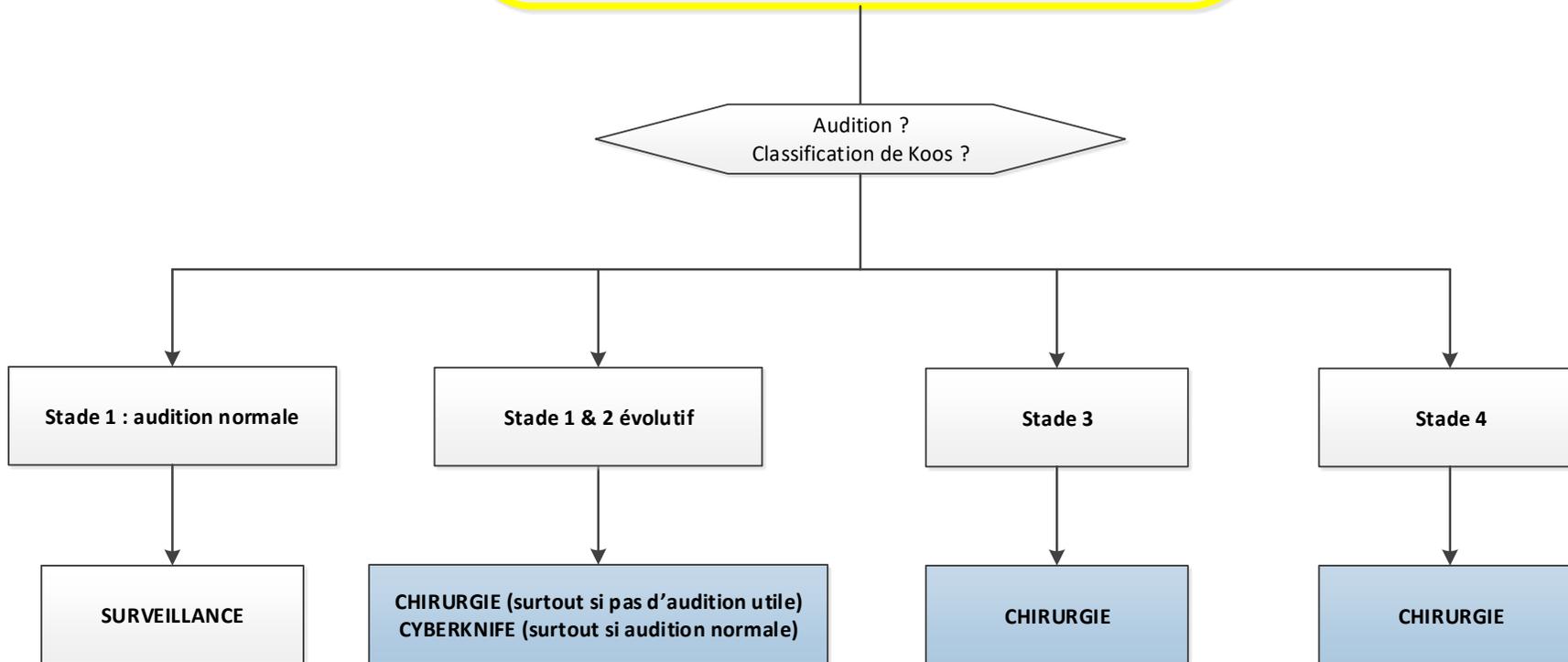


Tableau S.1
Schwannome du VIII



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

Classification de Koos :

- Stade 1 : tumeur intracanaulaire, 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 4ème ventricule)

ANNEXES TECHNIQUES : TUMEURS CEREBRALES

I ANNEXES DIAGNOSTIQUES ET GENERALES

D - ANNEXES DIAGNOSTIQUES

- D.1 Classification histologique OMS des tumeurs du Système Nerveux Central
- D.2 Classification des méningiomes
- D.3 Classification des tumeurs neuronales
- D.4 Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale
- D.5 Neurofibromatose de type 1
- D.6 Evaluation d'un enfant atteint de neurofibromatose de type 1
- D.7 Evaluation d'un adulte atteint de neurofibromatose de type 1
- D.8 Classification RPA (*Recursive Partitioning Analysis*)
- D.9. Classification pour Schwannome
- D.10 Oncodage pour les patients de plus 75 ans

G - ANNEXES GENERALES

- G.1 Tumeur cérébrale et conduite automobile
- G.2 Tumeur cérébrale et traitement antiépileptique

**ANNEXE D.1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS
DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (2016)**

Tumeurs du tissu neuroépithélial :

- Tumeurs astrocytaires :
 - ↪ Astrocytome,
 - ↪ Astrocytome anaplasique,
 - ↪ Glioblastome multiforme,
 - ↪ Astrocytome pilocytique,
 - ↪ Xanthoastrocytome pléomorphe,
 - ↪ Astrocytome subépendymaire à cellules géantes ;
- Tumeurs oligodendrogiales :
 - ↪ Oligodendrogliome,
 - ↪ Oligodendrogliome anaplasique ;
- Gliomes mixtes :
 - ↪ Oligoastrocytome,
 - ↪ Oligoastrocytome anaplasique ;
- Tumeurs épendymaires :
 - ↪ Ependymome,
 - ↪ Ependymome anaplasique,
 - ↪ Ependymome myxopapillaire,
 - ↪ Subépendymome ;
- Tumeurs des plexus choroïdes :
 - ↪ Papillome des plexus choroïdes,
 - ↪ Carcinome des plexus choroïdes ;
- Tumeurs neuronales et mixtes glio-neuronales :
 - ↪ Gangliocytome,
 - ↪ Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNT),
 - ↪ Gangliogliome,
 - ↪ Gangliogliome anaplasique,
 - ↪ Neurocytome central ;
- Tumeurs du parenchyme pinéal :
 - ↪ Pinéocytome,
 - ↪ Pinéoblastome ;
- Tumeurs embryonnaires :
 - ↪ Médulloblastome,
 - ↪ Tumeur primitive neuroectodermique (PNET).

Tumeurs méningées :

- Tumeur des cellules méningothéliales : méningiome ;
- Tumeur mésenchymateuse non méningothéliale : hémangiopéricytome ;
- Tumeur mélanocytaire primitive ;
- Hémangioblastome.

Lymphomes primitifs du système nerveux central.

Tumeurs à cellules germinales :

- Germinome ;
- Carcinome embryonnaire ;
- Tumeur vitelline (*Yolk-sac Tumor*) ;
- Choriocarcinome ;
- Tératome ;
- Tumeur mixte.

Tumeurs de la région sellaire :

- Adénome pituitaire ;
- Carcinome pituitaire ;
- Craniopharyngiome.

Tumeurs métastatiques.

ANNEXE D.2 : CLASSIFICATION DES MENINGIOMES

Méningiomes à faible risque de récurrence et de comportement agressif (WHO grade I = Méningiome bénin) :

- Méningiome méningothélial ;
- Méningiome fibreux (fibroblastique) ;
- Méningiome transitionnel (ou mixte) ;
- Méningiome psammomateux ;
- Méningiome angiomateux ;
- Méningiome microkystique ;
- Méningiome sécrétoire ;
- Méningiome riche en lymphoplasmocytes ;
- Méningiome métaplasique.

Méningiomes à fort risque de récurrence et/ou de comportement agressif :

- WHO grade II = Méningiome atypique (index mitotique élevé [$\geq 4/10$ HPF], au moins 3 des 5 variables [hypercellularité, foyers d'architecture variable, petites cellules à haut rapport nucléocytoplasmique ou avec nucléole proéminent, nécrose, invasion cérébrale]) :
 - ↳ Méningiome atypique ;
 - ↳ Méningiome à cellules claires (ou intracranien) ;
 - ↳ Méningiome chordoïde.
- WHO grade III = Méningiome malin (index mitotique très élevé [$\geq 20/10$ HPF], histologie pseudo-sarcomateuse, pseudo-carcinomateuse ou pseudo-mélanomateuse) :
 - ↳ Méningiome rhabdoïde ;
 - ↳ Méningiome papillaire ;
 - ↳ Méningiome anaplasique (ou malin).

ANNEXE D.3 : CLASSIFICATION DES TUMEURS NEURONALES

Les tumeurs neuronales représentent 2,5 à 3,5 % des tumeurs cérébrales primitives et se voient surtout chez l'enfant et l'adulte jeune.

La symptomatologie est souvent limitée à une épilepsie réfractaire : leur comportement est généralement bénin mais imprévisible.

Classification WHO								
Tumeur	Age	Site	IHC					
			Syn	NF	NSE	GFAP	CD34	
Gangliocytome	< 30	Temporal	+	+	-	+	-	
Gangliogliome	< 30	Temporal	+	+	-	-	+	
Neurocytome central	20-40	Intra-ventriculaire	+	-	+	-/+	-	
DNT	< 30	Temporal	+	+	-	+/-	-	

Les gangliocytomes (OMS I) sont formés de cellules ganglionnaires tumorales bien différenciées et les gangliogliomes (OMS II) ont en plus des cellules tumorales gliales astrocytaires. Ces tumeurs sont cortico-sous-corticales, bien limitées, kystiques et partiellement calcifiées, hypointenses en T1 et hyperintenses en T2. Elles se caractérisent par la présence de vaisseaux sanguins hamartomateux, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et un tropisme méningé. L'exérèse chirurgicale la plus complète possible est préconisée du fait du risque hémorragique ou de transformation anaplasique.

Le neurocytome central (grade II de l'OMS) se révèle par une hydrocéphalie. Il est composé de cellules neuronales rondes bien différenciées monomorphes et très régulières. Ce sont des tumeurs intra-ventriculaires kystiques, calcifiées, iso-intenses à l'IRM.

Les dysembryoplasies neuroépithéliales (DNT) sont des tumeurs bénignes (OMS I) généralement limitées à une épilepsie ancienne. Ce sont des lésions multinodulaires définies par la présence caractéristique d'éléments glioneuronaux. Elles peuvent comporter des foyers de dysplasie corticale et/ou des nodules gliaux pouvant expliquer la confusion avec d'autres tumeurs gliales quand le prélèvement chirurgical est insuffisant. Elles sont à localisation corticale, bien limitées, hypointenses en T1 et hyperintenses en T2, généralement sans prise de contraste. Elles peuvent présenter des vaisseaux hamartomateux responsables des hémorragies parfois observées.

Les tumeurs glioneurales papillaires sont une forme particulière récente avec une composante gémitocytique et une activité prolifératrice, de potentiel évolutif et dont le traitement est chirurgical.

ANNEXE D.4 : 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^{ère} 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 : angiIRM, 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^{er} 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 ↓	NA†
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.5 : 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 lentignes (« 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 Gains 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.6 : 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.7 : 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.8 : CLASSIFICATION RPA (*RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS*)

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

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.9 : CLASSIFICATIONS

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 intracanaulaire, 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^{ème} ventricule).
- **Stade 4** : Tumeur comprimant le tronc cérébral.

ANNEXE D.10 : ONCODAGE POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS



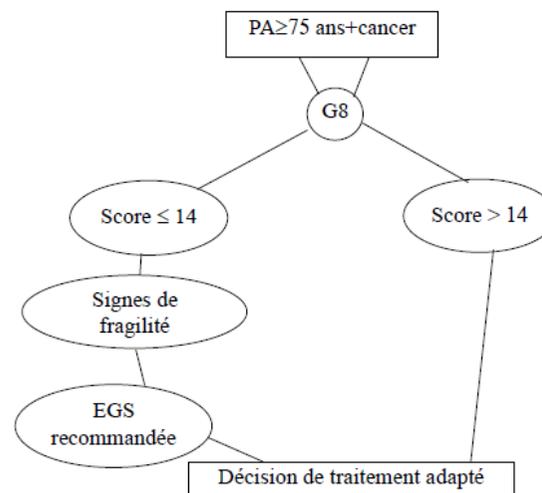
GRILLE ONCODAGE ou G8 = outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes d'un cancer

DATE DU DEPISTAGE : _____
 NOM : _____ PRENOM : _____
 DATE DE NAISSANCE : / /
 PATHOLOGIE : _____
 LIEU : _____
 EFFECTUEE PAR (fonction) : _____
 G8 avant Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) OUI NON

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)

QUESTIONS	REPNSES 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	0
	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids entre 1 et 3kg Pas de perte de poids	2 3
Motricité	Du lit au fauteuil	0
	Autonome à l'intérieur	1
	Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problèmes psychologiques	2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] / [taille] ² en kg par m ² Poids = kg Taille = m IMC = [] / [] ² =	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	Oui	0
	Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	0,5
	Aussi bonne	1
	Meilleure	2
Age	> 85 ans	0
	80-85 ans	1
	< 80ans	2
SCORE/17		



EGS DEMANDEE : OUI NON

ANNEXE G.1 : TUMEUR CEREBRALE ET CONDUITE AUTOMOBILE

L'arrêté du code de la route du 7 mai 1997 fixe la liste des incapacités physiques incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire, donc avec la conduite automobile, et pouvant concerner un patient atteint d'une tumeur cérébrale :

- perte d'acuité visuelle ;
- anomalies du champ visuel ;
- troubles de la mobilité du globe oculaire ;
- hémianopsie ;
- vertiges ;
- épilepsie ;
- troubles moteurs, sensitifs ou comportementaux perturbant l'équilibre et la coordination.

Dans tous les cas, le patient doit spontanément cesser de conduire et consulter son médecin traitant mais, tenu au secret professionnel, celui-ci n'a pas à signaler l'état de son patient à la commission médicale ni à personne d'autre. Dès que son état lui paraît l'exiger, le patient doit prendre rendez-vous avec la Commission Médicale Départementale.

Tout doute sur les capacités de conduite ou tout patient potentiellement dangereux doit donner lieu à un avis de la commission médicale du permis de conduire composée de 2 médecins agréés par la préfecture qui rendra sa décision :

- inaptitude : retrait immédiat du permis (une amélioration ultérieure de l'état de santé peut conduire à une nouvelle candidature) ;
- aptitude : permis de conduire d'une durée de validité limitée (6 mois à 5 ans) ;
- en cas de décision d'inaptitude, le patient peut faire appel devant la commission départementale d'appel qui comporte, outre un médecin généraliste, un neurologue ;
- si besoin, la commission peut faire appel à un spécialiste agréé par la préfecture ;
- ceci ne concerne que les permis A et B du groupe 1 (motocyclettes, automobiles et véhicules utilitaires). Les permis de conduire du groupe 2 « poids lourds » et « transports en commun » ou « véhicules légers utilisés à titre professionnel pour le transport de personnes » ne peuvent être accordés.

Au volant, les patients porteurs d'une tumeur cérébrale doivent, comme tout le monde, et encore plus que tout le monde :

- ne pas boire d'alcool ;
- ne pas conduire en manque de sommeil ;
- ne pas conduire sur de longues distances ;
- ne pas conduire de nuit.

Et en fonction de leur symptomatologie :

- éviter de conduire en cas de traitement anti-épileptique modifié récemment, oublié ou associé à des traitements susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène ;
- de façon générale, éviter de conduire en cas de situation pouvant favoriser la survenue d'une crise comitiale.

L'assurance couvre les dommages matériels et corporels en cas d'accident :

- si la conduite du véhicule n'est pas subordonnée à la détention d'un permis de conduire (bicyclette, cyclomoteur < 50 cm³, voiturette...) même si l'accident est lié à la pathologie cérébrale ;
- en revanche, si la conduite du véhicule exige un permis de conduire valide, le contrat d'assurance n'est pas en cause mais la validité du permis de conduire : si le jour du sinistre, le conducteur du véhicule se trouve dans un état de santé ne l'autorisant pas à conduire, même s'il l'ignorait, l'assureur peut décider de ne pas régler les prestations prévues au contrat.

ANNEXE G.2 : TUMEUR CEREBRALE ET TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE

Il ne faut pas donner de traitement antiépileptique prophylactique à un patient n'ayant jamais fait de crise d'épilepsie et chez qui l'on découvre une tumeur cérébrale ; la chirurgie doit être encadrée par un traitement antiépileptique qui doit être diminué et arrêté après la 1^{ère} semaine postopératoire.

En cas d'épilepsie associée à une tumeur cérébrale, un traitement médicamenteux au long cours doit être administré, associé à des conseils d'hygiène de vie en évitant la prescription des génériques antiépileptiques ; dans les épilepsies partielles symptomatiques, dont font partie les épilepsies en lien avec des tumeurs cérébrales, les médicaments suivants sont conseillés :

- Carbamazépine (Tégréto[®]) ;
- Oxcarbazépine (Trileptal[®]) ;
- Lamotrigine (Lamictal[®]) ;
- Lévétiracétam (Keppra[®]).

Des interactions existent entre les traitements antiépileptiques et la chimiothérapie :

- Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (Carbamazépine [Tégréto[®]], Phénytoïne [Dihydan[®]], Phénobarbital [Gardéna[®]], Oxcarbazépine [Trileptal[®]]) diminuent l'activité des antimétabolites (et des corticostéroïdes) ;
- Le Valproate (Dépakine[®]) augmente la toxicité des nitrosoures, du Cisplatine et de l'Etoposide ;
- La toxicité de la Phénytoïne (Di-Hydan[®]) est augmentée par la Dexaméthasone, le 5-Fluorouracile, le Tégafur et le Tamoxifène ;
- L'activité de la Phénytoïne (Di-Hydan[®]) est diminuée par les nitrosoures, le Cisplatine, l'Etoposide, la Dacarbazine, la Vinblastine, le Méthotrexate et la Bléomycine ;
- L'activité de la Carbamazépine (Tégréto[®]) est diminuée par le Cisplatine et la Doxorubicine ;
- L'activité du Valproate (Dépakine[®]) est diminuée par le Méthotrexate, le Cisplatine et la Doxorubicine.

La radiothérapie augmente le risque de réactions allergiques dues à la Phénytoïne (Di-Hydan[®]) et, à un moindre degré, au Phénobarbital (Gardéna[®]) et à la Carbamazépine (Tégréto[®]). Il est conseillé d'éviter les antiépileptiques pendant la radiothérapie ; si un antiépileptique est nécessaire, il est préférable d'utiliser un médicament peu allergisant : Valproate (Dépakine[®]), Gabapentine (Neurontin[®]) ou Lévétiracétam (Keppra[®]).

Caractéristiques des antiépileptiques récents :

	Inducteur enzymatique	Instauration rapide	AMM monothérapie épilepsie partielle
Lamotrigine (Lamictal®)	non	non	oui
Oxcarbazépine (Trileptal®)	+/-	oui	oui
Lévétiracétam (Keppra®)	non	+/-	oui
Gabapentine (Neurontin®)	non	oui	oui
Topiramate (Epileptomax®)	non	+/-	En 2 ^{ème} intention
Prégabaline (Lyrica®)	non	oui	non
Lacosamide (Vimpat®)	non	oui	non

En cas de crise d'épilepsie associée à une tumeur, il faut instaurer un médicament non inducteur, dont les doses efficaces sont rapidement atteintes, par exemple la Gabapentine (Neurontin®) ou le Lévétiracétam (Keppra®).

Les gliomes de bas grade sont fréquemment associés à une épilepsie chronique pharmacorésistante, définie comme l'inefficacité de 2 monothérapies et d'une bithérapie antiépileptique à doses suffisantes ; dans ce cas, une chirurgie de l'épilepsie peut être discutée mais son efficacité est aléatoire.

La prescription médicamenteuse est associée à des conseils d'hygiène de vie :

- le traitement est prescrit au long cours, en général en 2 prises par jour ;
- l'intervalle de 12 heures entre 2 prises doit être respecté ;
- le sommeil doit être suffisant et la consommation d'alcool à forte dose de façon aiguë et régulière évitée ;
- l'épilepsie doit être signalée à tout médecin pour éviter la prescription de médicaments épileptogènes ;
- l'épilepsie impose de prendre l'avis de la commission du permis de conduire [cf. Annexe G.1 : Tumeur cérébrale et conduite automobile] et doit faire émettre des réserves ou des contre-indications pour certains emplois ;
- les épilepsies associées à des tumeurs étant exceptionnellement photosensibles, aucune réserve de principe ne doit être émise sur l'utilisation de la télévision, des ordinateurs ou de spots lumineux.

Nouvelle forme :

- LEVIDCEN granules 250, 500, 750, 1000 mg
 - URBANYL liquid LIKOZAM 1 mg/ml
- => une mise à jour sera faite en 2020

II ANNEXES THERAPEUTIQUES

- T.1 Chimiothérapie par Lomustine (Belustine®)
- T.2 Chimiothérapie par Carmustine (Bicnu®)
- T.3 Chimiothérapie par Fotémustine (Muphoran®)
- T.4 Chimiothérapie par Procarbazine (Natulan®) + Lomustine (Belustine®) + Vincristine (Oncovin®) [Protocole PCV]
- T.5 Irradiation des tumeurs neuroépithéliales de haut grade
- T.6 Chimiothérapie *in situ* par Carmustine (Gliadel®)
- T.7 Chimiothérapie par Témzolomide (Temodal®)
- T.8 Radiochimiothérapie concomitante avec Fotémustine (Muphoran®)
- T.9 Radiochimiothérapie concomitante avec Témzolomide (Temodal®)

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 110 mg/m² 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 $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ – 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/mm³ ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m² ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1 400 mg/m², 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/m² en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m² en l'absence de chimiothérapie antérieure ;
- les autres schémas (100 mg/m² à J1 toutes les 4 semaines ou 80 mg/m² 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 métopropramide (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 NAACL 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'alopecie ;
- 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/mm³ et plaquettes ≥ 100 000/mm³ – 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/mm³ ;
- 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/m² ;
- 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 : CHIMIOTHÉRAPIE PAR FOTÉMUSTINE (MUPHORAN®)

La Fotémustine (MUPHORAN®) est indiquée :

- dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes primitives, en particulier les tumeurs gliales de haut grade ;
- dans le traitement des métastases cérébrales des mélanomes malins, seule ou avec une irradiation cérébrale concomitante [cf. Annexe T.6 : Radiochimiothérapie concomitante avec Fotémustine [MUPHORAN®]]

Elle peut s'administrer en hôpital de jour sous la forme :

- d'un traitement d'attaque : une administration de 100 mg/m² par semaine pendant 3 semaines ;
- d'un traitement d'entretien, après 5 semaines d'intervalle, en cas de réponse ou de stabilisation : une administration de 100 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 100 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
- 30 mg de Métoclopramide (PRIMPERAN®) en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- MUPHORAN® : 100 mg/m² dans 250 ml de GLUCOSE 5% injectable sur une heure, à perfuser à l'abri de la lumière.

Les effets secondaires sont les suivants :

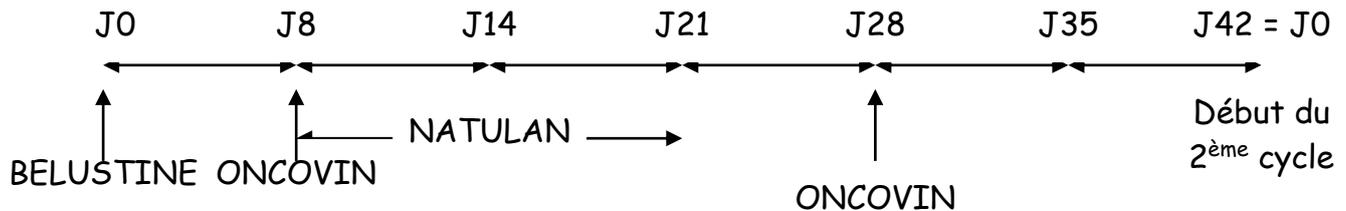
- pas de toxicité capillaire (pas d'alopécie) ;
- toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales rares et peu intenses ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie, dose-dépendante et cumulative, retardée, impliquant une surveillance hebdomadaire de la NFP pendant et après le traitement d'attaque et avant chaque injection d'entretien (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - 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/mm³ ;
- toxicité hépatique : élévation transitoire et modérée des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie, justifiant une biologie hépatique avant chaque cycle ;
- toxicité neurologique rare : troubles de la conscience, paresthésies, agueusie ;
- toxicité générale : hyperthermie ;
- toxicité locale : veinite.

ANNEXE T.4 : CHIMIOThERAPIE PAR PROCARBAZINE (NATULAN®) + LOMUSTINE (BELUSTINE®) + VINCRISTINE (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]

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

- des astrocytomes, des oligodendrogliomes 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® :
 - ↳ en une prise unique PO, à la posologie de 110 mg/m², 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®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant 24 à 36 heures.
- ONCOVIN® (hors AMM) :
 - ↳ support de rinçage : 50 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
 - ↳ 10 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) ou une ampoule injectable d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) en IVL ;
 - ↳ ONCOVIN® : 1,4 mg/m² IVD sans dépasser 2 mg/injection (1,5 mg chez les sujets âgés), à J8 et J29.
- NATULAN® :
 - ↳ en une prise PO, à la posologie de 60 mg/m², 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®, ANAUSIN®, PROKYNIL®, etc...) pendant les 2 semaines.
- en évitant : grossesse, allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués, 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® (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 métoprololamide (PRIMPERAN®) toutes les 4 heures et imposant l'arrêt de l'ONCOVIN® ;
- toxicité hématologique : leuconéutropénie 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 $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - 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^3 ;
- 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^{ème} 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^2 de BELUSTINE® ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1400 mg/m^2 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, phosphatases 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.5 : IRRADIATION DES TUMEURS NEUROEPITHELIALES DE HAUT GRADE

Dose et fractionnement :

- 1.8 à 2 Gy par fraction ;
- 5 séances par semaine ;
- dose totale : 60 Gy.

Technique :

- la position du patient est en décubitus dorsal avec utilisation d'un masque de contention thermoformé ;
- l'acquisition des données se fait par la réalisation de coupes scannographiques en position de traitement, après injection de produit de contraste et avec matérialisation du zéro virtuel par 3 billes radio-opaques.

La définition des différents volumes d'irradiation est facilitée par la fusion des images tomodensitométriques (TDM) aux images par résonance magnétique (IRM) grâce à un logiciel de recalage en notant que l'examen TDM sous estime le volume tumoral dans 20 % des cas :

- en l'absence d'exérèse chirurgicale ou après exérèse incomplète :
 - ↳ le GTV est délimité par la partie externe du rehaussement après injection de produit de contraste sur le TDM ou en T1 sur l'IRM,
 - ↳ le CTV comprend une zone de sécurité de 20 mm par rapport au GTV, dans les 3 plans de l'espace et doit être adapté, en fonction des situations anatomiques, à l'étendue de l'hypodensité périphérique au TDM, ou à la zone d'hypersignal en T2, ou sur les séquences FLAIR correspondant à l'ensemble de la zone œdémateuse et d'infiltration par des cellules tumorales isolées (présentes dans plus de 20% des cas),
 - ↳ les rechutes surviennent dans plus de 80% des cas dans le GTV ou à moins de 2 cm. Les taux de rechute dans la zone d'œdème et au delà de 2 cm sont de l'ordre de 10% ;
- après exérèse complète, la qualité de l'exérèse est appréciée par une IRM post-opératoire réalisée entre J1 et J5 :
 - ↳ le GTV correspond aux bords de la cavité opératoire,
 - ↳ le CTV comprend là aussi une zone de sécurité de 20 mm par rapport au GTV dans les 3 plans de l'espace ;
- le PTV dépend des caractéristiques des appareils de traitement.

La dosimétrie prévisionnelle obéit aux règles suivantes :

- établissement de la distribution de dose ;
- réalisation d'histogrammes dose-volume pour les organes à risque : cristallin, cerveau sain, tronc cérébral, chiasma, hypophyse ;
- irradiation focalisée conformationnelle ;
- 3 à 5 faisceaux focalisés, non coplanaires ;
- réalisation des DRR de chaque faisceau ;
- matérialisation des repères lors d'une simulation/zéro virtuel par système laser ;
- traitement de chaque faisceau à chaque séance.

Les effets secondaires peuvent être :

- aigus, pendant le traitement :
 - ↳ aggravation transitoire par œdème cérébral radio-induit, surtout en cas de tumeur en place,
 - ↳ hypertension intra-cranienne,
 - ↳ alopecie dans les faisceaux d'irradiation,
 - ↳ asthénie et somnolence,
 - ↳ la corticothérapie initiale n'est pas systématique : en cas de toxicité aiguë, les patients reçoivent une corticothérapie à la posologie de 1 à 2mg/kg de Méthylprednisolone ;
- subaigus, dans les 6 semaines après la fin du traitement :
 - ↳ aggravation des signes de la maladie,
 - ↳ somnolence, céphalées, détérioration neurologique,
 - ↳ les patients doivent alors recevoir une corticothérapie à la posologie de 1 à 2 mg/kg de Méthylprednisolone ;
- tardifs :
 - ↳ la radionécrose peut survenir de quelques mois à quelques années après le traitement, généralement à l'intérieur du volume cible, fonction de la dose et du fractionnement et est favorisée par des facteurs de risque (âge \geq 50 ans, terrain vasculaire),
 - ↳ l'atrophie cérébrale va de simples troubles de la concentration à la démence.

ANNEXE T.6 : CHIMIOTHÉRAPIE *IN SITU* PAR CARMUSTINE (GLIADEL®)

Les implants de Carmustine (GLIADEL®) sont indiqués :

- en traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué (l'indication n'a pas été retenue par la SNOB pour les autres gliomes malins de haut grade) après exérèse complète ;
- en traitement d'appoint de la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale complète est possible.

L'administration est intracavitaire :

- il est recommandé de placer les implants directement de l'emballage stérile intérieur du produit à la cavité de résection ;
- il est recommandé de placer au maximum 8 implants si la taille et la forme de la cavité de résection le permettent ;
- les implants cassés en 2 peuvent être utilisés mais ceux qui sont cassés en plus de 2 morceaux doivent être jetés dans les conteneurs réservés aux déchets à risque biologique ;
- il est possible de placer de la cellulose régénérée oxydée sur les implants pour les fixer à la surface de la cavité (colle biologique et/ou Surgicel) ;
- la grossesse et l'allaitement sont des contre-indications relatives ;
- l'aspect radiologique (scanner ou IRM) est modifié par les implants de Carmustine qui sont visibles sur les bords de la cavité pendant au moins un mois et peuvent montrer une prise de contraste péri-opératoire liée à un œdème ou une inflammation pouvant être difficile à distinguer d'une progression tumorale.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité de la craniotomie : convulsions, infections intracrâniennes, cicatrisation anormale et œdème cérébral ;
- toxicité spécifique locale : nécrose, hypertension intracrânienne résistante aux corticoïdes, fuite de liquide céphalo-rachidien (justifiant une fermeture durale étanche et le soin des plaies locales) pouvant nécessiter une nouvelle intervention et dans certains cas, le retrait du médicament ou de ses résidus, et imposant d'éviter une communication entre la cavité de résection chirurgicale et le système ventriculaire afin d'empêcher la migration des implants dans le système ventriculaire et d'éviter la survenue éventuelle d'une hydrocéphalie occlusive (s'il existe une voie de communication dont la taille dépasse celle du diamètre de l'implant, celle-ci doit être fermée avant la pose de ce médicament) ;
- pas de toxicité spécifique générale.

ANNEXE T.7 : CHIMIOTHÉRAPIE PAR TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témzolomide (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 Témzolomide (Témodal®)*];
- dans les tumeurs gliales de haut grade progressant ou récidivant après un traitement standard.

Le traitement par Témzolomide 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/m²/jour de J1 à J5 lors du 1^{er} cycle en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m²/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 : leuconéutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de $30\ 000\ \text{PL}/\text{mm}^3$), l'absence d'augmentation (après le 1^{er} 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.8 : RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE AVEC FOTÉMUSTINE (MUPHORAN®)

La radiochimiothérapie concomitante avec Fotémustine est indiquée en cas de métastase(s) cérébrale(s) inopérable(s) et symptomatique(s) d'un mélanome.

Elle associe :

- une radiothérapie sur l'encéphale en totalité : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours
- une chimiothérapie par Fotémustine avec :
 - ↳ un traitement d'attaque : une administration de 100 mg/m² par semaine pendant les 3 semaines de l'irradiation, les 2 traitements débutant le même jour ;
 - ↳ un traitement d'entretien, après 4 à 5 semaines d'intervalle, en cas de réponse ou de stabilisation : une administration de 100 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à intolérance ou progression [cf. *Annexe T.3 : Chimiothérapie par Fotémustine (Muphoran®)*].

Les patients reçoivent une corticothérapie lors de la mise en route du traitement, à la posologie moyenne de 1 mg/kg de Méthylprednisolone, adaptée ensuite aux signes d'hypertension intra-cranienne liés à la tumeur ou à l'œdème cérébral radio-induit précoce.

ANNEXE T.9 : RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE AVEC TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témzolomide (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 Témzolomide avec un traitement concomitant puis un traitement adjuvant.

Traitement concomitant :

- il consiste en l'administration de Témzolomide à raison de 75 mg/m² 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^{ère} prise de Témzolomide 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 Témzolomide 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 Témzolomide 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 Témzolomide est interrompu, la radiothérapie doit être poursuivie ;
- si la radiothérapie est interrompue transitoirement, le Témzolomide doit être poursuivi et si elle est définitivement stoppée, le Témzolomide doit être également arrêté.

Traitement d'entretien :

- il doit débuter 4 semaines après la fin du traitement concomitant ;
- il consiste en l'administration de Témzolomide 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/m²/jour lors du 1^{er} cycle et de 200 mg/m²/jour lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4 [cf. *Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témzolomide (Témodal®)*].

Les effets secondaires sont les suivants : [cf. *Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témzolomide (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 Témzolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).

ESSAIS CLINIQUES : TUMEURS CEREBRALES

- E. 1 : Essai TARGET**
- E. 2 : Essai BIOMEDE**
- E. 3 : Essai MEVITEM**
- E. 4 : Essai POLCA**
- E. 5 : Essai POSEIDON**
- E. 6 : Essai RSMA 2010**
- E. 7 : Essai SIOP EPENDYMOME II**
- E. 8 : Essai PNET 5 MB**
- E. 9 : Essai TOTEM**
- E.10 : Essai TEMOTRAD**

E.1 : ESSAI TARGET

Full title	A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Clinical Efficacy AZD4547 in Patients with Relapsed/Refractory glioma positive for an FGFR fusion
Acronym	TARGET
Coordinating Investigator	Marc SANSON Department: Neurology Pitié-Salpêtrière Hospital
Sponsor	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Scientific justification	3% of GBM and IDHwt gliomas have a highly oncogenic FGFR-TACC gene fusion that confers high sensitivity to FGFR inhibitors to tumor cells, in vitro and in vivo. Preclinical data shows that expression of FGFR-TACC fusions confers sensitivity to FGFR inhibitors (including AZD4547) to GBM models (Fig. 1) .AZD4547 (AstraZeneca) is a potent and selective inhibitor of FGFR-1, 2 and 3 receptor tyrosine kinases. Preclinical data have shown some CNS penetration (Table 1). It has shown a strong anti-tumor effect in animal models of FGFR-gene addiction, including FGFR-fusions (Fig. 1). Some of the important adverse events are hyperphosphatemia, and ocular complications (see below).
Primary objective and assessment criterion	To assess the efficacy of AZD4547 by measuring the rate of Progression Free Survival at 6 months (PFS6) in recurrent malignant glioma patients with FGFR-TACC fusion.
Secondary objectives and assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> - To characterize the safety, tolerability and PK of AZD4547 in glioma patients - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with FGFR-TACC fusion based on Overall Response Rate for patients with a measurable residue. - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with FGFR-TACC fusion based on the duration of PFS - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with a FGFR-TACC fusion based on Overall Survival AZD4547
Exploratory objectives	- To elucidate the mechanism of response and resistance (primary and secondary) by exploratory biomarker analysis
Experimental design	This is a phase II study in patients diagnosed with a FGFR3-TACC3 or FGFR1-TACC1 fusion positive glioma presenting with a recurrence of the disease after chemotherapy and radiotherapy. RNA will be systematically screened for the presence of FGFR-TACC in each of the 11 participating centers, and IHC for FGFR3 hyperexpression. We also encourage a wide use

	<p>of FGFR3 IHC in non participating centers in order to identify additional potential candidates who can be referred to one of the 11 centers for assessment of FGFR-TACC expression by RNA analysis.</p> <p>Patients will receive AZD4547 at a dose of 80mg bd on a continuous schedule, until disease progression. With the following hypothesis: P0: PFS6=15%, P1: PFS6=35%, with alpha=5% and power=80%, an initial cohort of 12 patients will be treated. If objective anti-tumor effects are observed, the cohort will be expanded to include a total number of 38 subjects. Grade II gliomas are also eligible but they will constitute an extra small cohort.</p>
Population involved	Patients 18 years or over
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrent glioma after standard treatment, expressing the FGFR3-TACC3 or FGFR1-TACC1 fusion gene as confirmed by RT-PCR sequencing. 2. First recurrence occurring more than three months from the end of the radiotherapy or occurring outside the irradiated volume. 3. World Health Organisation performance status 0-2 (KPS>50) with no deterioration over the previous 2 weeks and minimum life expectancy of 12 weeks. 4. Provision of signed and dated, written informed consent prior to any study specific procedures, sampling and analyses. <p style="padding-left: 40px;">If a patient declines to participate in any voluntary exploratory research component of the study, there will be no penalty or loss of benefit to the patient and he/she will not be excluded from other aspects of the study</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Aged at least 18 years. 6. Patients should be using adequate contraceptive measures which should be maintained during the whole duration of AZD4547 treatment and at least 7 days after treatment suspension. Females should not be breast feeding and must have a negative pregnancy test prior to start of dosing if of child-bearing potential or must have evidence of non-child-bearing potential by fulfilling one of the following criteria at screening: <ul style="list-style-type: none"> - Post-menopausal defined as aged more than 50 years and amenorrhic for at least 12 months following cessation of all exogenous hormonal treatments. - Documentation of irreversible surgical sterilisation by hysterectomy, bilateral oophorectomy or bilateral salpingectomy but not

	tubal ligation
Exclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Treatment with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Nitrosourea within 6 weeks before the first dose of study treatment - Any investigational agents or study drugs from a previous clinical study within 30 days before the first dose of study treatment - Any other chemotherapy, anticancer immunotherapy or anticancer agents within 4 weeks before the first dose of study treatment, except hormonal therapy. - Potent inhibitors or inducers of CYP3A4 or 2D6 or substrates of CYP3A4 within the required washout period as specified in the section 7.3 - Prior treatment in this or another AZD4547 study, or prior randomisation in a study in which AZD4547 is/was under investigation. Prior treatment with any FGFR inhibitor. 2. Major surgery (excluding placement of vascular access) within 14 days before the first dose of study treatment 3. With the exception of alopecia, any unresolved toxicities from prior therapy greater than Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 1 at the time of starting study treatment 4. As judged by the investigator, any evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including uncontrolled hypertension, active bleeding diatheses, or active infection including hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV). Screening for chronic conditions is not required 5. Any of the following cardiac criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Mean QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥ 470 ms calculated from 3 electrocardiograms (ECGs) using Fridericia's correction. Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction or morphology of resting ECG eg, complete left bundle branch block, third degree heart block - Any factors that increase the risk of QTc prolongation or risk of arrhythmic events such as heart failure, hypokalaemia, congenital long QT

	<p>syndrome, family history of long QT syndrome or unexplained sudden death under 40 years of age or any concomitant medication known to prolong the QT interval</p> <ul style="list-style-type: none"> - History of myocardial infarction, unstable angina, stroke or transient ischemic attack within the last 6 months <p>6. Inadequate bone marrow reserve or organ function as demonstrated by any of the following laboratory values:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute neutrophile count $<1.5 \times 10^9/L$ - Platelet count $<100 \times 10^9/L$ - Haemoglobin $<90 \text{ g/L}$ - Alanine aminotransferase >2.5 times the upper limit of normal (ULN) - Aspartate aminotransferase >2.5 times ULN Total bilirubin >1.5 times ULN - Creatinine >1.5 times ULN concurrent with creatinine clearance $<50 \text{ ml/min}$ (measured or calculated by Cockcroft and Gault equation); confirmation of creatinine clearance is only required when creatinine is >1.5 times ULN - Corrected calcium $>ULN$ - Phosphate $>ULN$ <p>7. Refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases, inability to swallow the formulated product or previous significant bowel resection that would preclude adequate absorption of AZD4547</p> <p>8. History of hypersensitivity to active or inactive excipients of AZD4547 or drugs with a similar chemical structure or class to AZD4547</p> <p>9. Judgment by the investigator that the patient should not participate in the study if the patient is unlikely to comply with study procedures, restrictions and requirements</p> <p>10. Any of the following ophthalmological criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current evidence or previous history of retinal pigmented epithelium detachment (RPED) - Previous laser treatment or intra-ocular injection for
--	---

	<p>treatment of macular degeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current evidence or previous history of dry or wet age-related macular degeneration - Current evidence or previous history of retinal vein occlusion (RVO) - Current evidence or previous history of retinal degenerative diseases (eg, hereditary) - Current evidence or previous history of any other clinically relevant chorioretinal defect <p>11. Contraindications to MRI</p>
Treatment being tested	<i>AZD4547 a selective anti FGFR1,2,3</i>
Benchmark treatment	AZD4547 will be administered orally at 80mg bd on a continuous schedule.
Other procedures added by the research	As part of the translational research and in order to assess drug penetration, a lumbar puncture will be performed in a subset of patients. AZD4547 concentrations in the CSF will also be measured in recurrent patients who are candidates for surgery.
Risks added by the research	Risk D
Practical procedure	Patients with IDH1 wild type glioma will be systematically screened for the presence of an FGFR3-TACC3/ FGFR1-TACC1 gene fusion on the initial tumor sample in each of the participating centers using RT-PCR analysis of tumor RNA, and FGFR3 expression by IHC. They will then be proposed to enter the trial at recurrence. AZD4547 will be administrated at 80mg bd (160 mg/d) until recurrence according to RANO criteria. Additional patients ie from non participating centres may be pre-screened through the wide use of FGFR3 IHC and positive cases will be further analysed by RT-PCR and the patient may be referred to one of the 11 participating centres.
Number of subjects chosen	12 patients with grade III-IV glioma at the first phase 26 patients with grade III-IV glioma at the second phase Patients with grade II gliomas will be also included but they will not be taken into account for efficacy calculation. We assume that grade II will represent 4 to 7 supplementary patients.
Number of centres	Approximately 11 centers (France, Italy, UK) International
Research period	- Inclusion period: 2 years - Participation: 13 months max 3 years and 1 month in total
Number of inclusions expected per centre	Approximately 0.2 patients

and per month	
Statistical analysis	Intermediate analysis PFS6months after 12 patients for futility
Funding source	AstraZeneca
Data Safety Monitoring Board anticipated	Yes

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 : BIOMEDE</u></p>		
POPULATION DE L'ÉTUDE	Enfants, adolescents and jeunes adultes avec une gliome diffus infiltrant du tronc cérébral nouvellement diagnostiqué		
PROMOTEUR	Gustave Roussy 114, Rue Eduard Vaillant 94 805 Villejuif Cedex France		
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Jacques Grill Département de Cancérologie de L'Enfant et de l'Adolescent Gustave Roussy, Villejuif.		
COMITE DE PILOTAGE	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)		
PHASE DE L'ESSAI	Phase II		
CENTRES DE L'ÉTUDE	45 centres : 25 en France , 20 centres en Europe		
RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<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> <ol style="list-style-type: none"> 1) EGFR le plus souvent surexprimé (Geoerger, 2011; Gilbertson,2003). 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). 3) Gain ou amplification ou mutation de PDGFRA (Puget 2012; Zarghooni 2010, Paugh 2011; Paugh 2013). Les fréquences de ces
--	---

	<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"> <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>Éligibilité pour les sous-essais</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil biologique compatible avec le médicament de l'étude - absence de contre-indication 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 intracranienne).</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>Autre 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>

E.3 : ESSAI MEVITEM

Clinical Trial Protocol - MEVITEM

SYNOPSIS

Study title	MEVITEM: An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastomas presenting an activation of the Sonic Hedgehog (SHH) pathway
Sponsor	Centre Léon Bérard
EudraCT Number	2011-003372-37
Coordinating Investigator	Dr Didier Frappaz
Number of patients / centers	38 patients
Design	International, randomized, open-label, multicentric phase I/II study
Study rationale	<p><i>Background</i></p> <p>Adult medulloblastoma is a rare disease for which there is no internationally accepted standard of care. In adults, treatment regimens have typically been modelled following pediatric protocols and consist of surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy. However, for patients with recurrent or refractory disease the therapeutic options are limited.</p> <p>Medulloblastoma is thought to arise from stem cells or early progenitor cells in the cerebellum. A critical developmental process in cerebellar maturation involves expansion, migration, and differentiation of immature precursor cells from the external granule-cell layer to form the internal granule-cell layer. This process is spatially and temporally regulated by activation of the hedgehog pathway in granule-cell precursors. The Sonic Hedgehog (SHH) signalling pathway is a crucial mediator of embryogenesis and is normally inactive in most normal adult tissue. Interestingly, SHH pathway reactivation has been implicated in the pathogenesis of several cancers including medulloblastoma.</p> <p><i>Hedgehog signalling pathway</i></p> <p>SHH signalling is initiated by the binding of the secreted morphogen Hedgehog (Hh), to its receptor patched 1 (PTCH1). In the resting state, PTCH1 inhibits the activity of Smoothened (SMO) by preventing its localization to the cell surface. Upon Hh ligand binding, the Hh-PTCH1 complex is internalized and the repression of PTCH1 on SMO is relieved leading to SHH pathway activation. Such pathway activation leads to transcription of downstream target genes including the glioma-associated (Gli) family of transcription factors involved in proliferation, survival, and angiogenesis, Ptch1 and secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1). In human, aberrant SHH signalling was initially shown in patients with Gorlin syndrome, a genetic disorder associated with predisposition to basal cell carcinomas (BCC) and medulloblastomas. Up to 70% of BCC patients exhibit a mutation in at least one component of the SHH pathway: either loss-of-function of PTCH1 or gain-of-function of SMO. In animal models, mice with a heterozygous deletion of <i>ptch1</i>^{+/-} develop cutaneous lesion similar to those of BCC and are also susceptible to develop medulloblastoma that are highly responsive to inhibition by SMO antagonists, strongly suggesting that these tumors are “addicted” to SMO activity.</p> <p>Indeed, inhibition of the hedgehog pathway by SMO inhibitors such as cyclopamine or Hh antagonists results in regression of medulloblastoma in PTCH1^{+/-} mice.</p> <p>Recent studies have demonstrated an overactivation of the SHH pathway in several types of cancers: medulloblastoma, ovarian and pancreatic cancers. Such overactivation is either mutation-driven (mainly loss of function of PTCH1 or gain of function of SMO) or ligand-driven. Up to 30 to 50% of medulloblastoma showed a gene expression signature that is indicative of SHH pathway activation, but only 50% of these are associated with loss of PTCH1, loss of SUFU or gain-of-function SMO mutations (1, 2). In fact, a subset of medulloblastomas exhibits SHH pathway activation without evidence of mutations in PTCH1, SMO or SUFU. In addition to mutation-driven medulloblastoma, paracrine-driven SHH pathway activations have been described in medulloblastoma. Aberrant Hh ligand production by some tumor cells can promote</p>

	<p>the tumor growth through activation of the SHH pathway in the tumor stroma via a paracrine mechanism (3).</p> <p><i>Vismodegib : a novel SMO antagonist</i></p> <p>Vismodegib is a small-molecule antagonist of the SHH signal pathway. Specifically, vismodegib binds to and inhibits SMO, thus blocking SHH signal transduction. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> preclinical studies have demonstrated inhibition of SHH signalling following vismodegib administration. Vismodegib has demonstrated efficacy against a variety of primary human tumor xenografts, including colorectal cancer (CRC) and pancreatic adenocarcinoma, and tumor cell-line xenograft models.</p> <p>The first clinical trial of vismodegib in solid tumors included 33 patients with locally advanced or metastatic BCC. In this study, the objective response rate for these 33 unselected patients was 55%. Median duration of response had not yet been reached, but was 8.8 months at the time of the data cut-off for that report. RNA profiling of tumor biopsies from these patients showed increased <i>GLI1</i> mRNA expression. The most common adverse events included fatigue, weight loss, muscle spasms, hyponatremia, and dysgeusia, with only one patient being withdrawn from the study due to adverse events. In the same Phase I study, a 26-year-old man with metastatic medulloblastoma that was refractory to multiple lines of prior therapies was treated with vismodegib (540mg/day). This patient had rapid regression of the tumor and reduction of symptoms under vismodegib therapy. This partial response lasted 3 months before a new progression in extra central nervous system (CNS) sites. This case report provides the proof of concept that SMO antagonist may be an interesting therapeutic option to treat medulloblastoma patients. A phase II study leads by Dr Amar Gajjar is ongoing in adult medulloblastoma (NCT00939484).</p> <p><i>Current therapeutic options in relapsing /refractory medulloblastoma and study proposal</i></p> <p>Temozolomide (Temodal®) has some efficacy in paediatric medulloblastomas: an Italian phase II has reported a 47% response rate among 32 medulloblastomas and 2 supratentorial PNET, with a 67% PFS rate at 6 months. Although temozolomide is not used in the initial standard treatment of adult medulloblastomas, it is part of therapeutic options for relapsing or refractory medulloblastoma. We have currently no data on the response rate and duration of response in adults with relapsing medulloblastomas.</p> <p>Blocking tumor cells proliferation at different molecular levels may generate synergistic effects by killing more tumor cells. Combination therapy is therefore an attractive approach in oncology especially for patients with relapsing or refractory tumor. Several studies are currently ongoing to evaluate the clinical interest of the combination of vismodegib with chemotherapy agents in different indications (NCT00878163, NCT01064622)</p> <p>We propose to evaluate the safety and the activity of the combination of vismodegib + temozolomide in adult patients with recurrent, progressive, or refractory to standard therapy medulloblastoma for which there is no known curative therapy and with activated SHH pathway. The study will be a randomized, open-label, Phase I/II multicentric International study.</p>
<p>Study Objective</p>	<p>Primary Objectives</p> <p>PHASE I</p> <p>To evaluate the safety of a fixed dose of vismodegib in combination with temozolomide in adult patients with recurrent, progressive, or refractory to standard therapy medulloblastoma.</p> <p>PHASE II</p> <p>To estimate the efficacy of vismodegib in combination with temozolomide in adult patients with recurrent, progressive, or refractory to standard therapy medulloblastoma</p> <p>↳ <i>measured by the 6-month progression-free rate (Complete response + Partial Response + Stable disease according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumours – WHO criteria)).</i></p> <p>Secondary Objectives</p> <p>PHASE I</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ To collect preliminary results on the 6-month progression-free rate of the combination

	<p>vismodegib + temozolomide</p> <p>PHASE II</p> <p>To estimate in the two study arms:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The objective response rate (Complete response + Partial Response according to WHO criteria) after 6 months of treatment ▪ The duration of treatment response ▪ The best overall response obtained during the study ▪ The progression-free survival (PFS) ▪ The time to progression (TTP) ▪ The time to treatment failure (TTF) <p>In the combination arm (vismodegib + temozolomide): to further evaluate the safety of the combination</p>
<p>Study population</p>	<p>Inclusion criteria</p> <p>I₁. Age ≥ 18 years</p> <p>I₂. Patients must have histologically confirmed medulloblastoma (including posterior fossa primitive neuroectodermal tumor) for which no known curative therapy exists</p> <p>I₃. Patients must have recurrent or refractory disease</p> <p>I₄. Patients must have evidence of measurable disease or lesion in pre-inclusion MRI. Patients with measurable spinal disease are eligible. NB: Patients with complete resection for recurrence are not eligible.</p> <p>I₅. Activation of the SHH pathway validated by IHC.</p> <p>I₆. ECOG performance status 0, 1 or 2 (Appendix 3).</p> <p>I₇. Life expectancy ≥ 12 weeks</p> <p>I₈. Patients must have normal organ and marrow function as defined below:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutrophils ≥ 1.5 G/L ▪ Platelets ≥ 100 G/L ▪ Hemoglobin ≥ 10g/dL ▪ Creatinine clearance ≥ 50 mL/min (calculated by Cockcroft-Gault formula or MDRD formula for patients older than 65 years) or serum creatinine within normal limits or less than 1.5 x upper limit of normal (ULN) ▪ Total bilirubin ≤ 1.5 ULN ▪ ALAT and ASAT ≤ 2.5 ULN ▪ Serum albumin ≥ 25 g/L. <p>I₉. Patients recovered from prior treatment-related toxicity (persistent treatment related toxicity <Grade 2 are allowed (NCI-CTCAE v4.0).</p> <p>I₁₀. Prior therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No prior hedgehog antagonist vismodegib or other antagonists of the hedgehog pathway, and no prior temozolomide treatment. ▪ More than 4 weeks since prior myelosuppressive chemotherapy (6 weeks for nitrosoureas, 6 months after high dose therapy) or immunotherapy ▪ At least 3 months since prior craniospinal irradiation (≥ 23 Gy) ▪ At least 8 weeks since prior local irradiation to primary tumor ▪ At least 2 weeks since prior focal irradiation for symptomatic metastatic sites. ▪ At least 1 week since prior colony-stimulating factors (e.g., G-CSF, GM-CSF, or erythropoietin) <p>I₁₁. Women of childbearing potential* are required to have a negative serum pregnancy test within 72 hours prior to study treatment initiation (i.e. Cycle 1 Day 1).</p> <p>*: Female patients who meet at least one of the following criteria are defined as women of non-childbearing potential:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥50 years old and naturally amenorrheic for ≥ 1 year ○ Permanent premature ovarian failure confirmed by a specialist gynaecologist ○ Previous bilateral salpingo-oophrectomy ○ XY genotype, Turner's syndrome, or uterine agenesis <p>Female patient who do not meet at least of the above criteria are defined as women of childbearing potential.</p> <p>I₁₂. An embryo-fetal development study in rats has confirmed the teratogenic potential of vismodegib. Therefore, women of child-bearing potential and men must use two forms of effective contraception (including one barrier method- refer to Appendix 4 for acceptable method of contraception) at least 4 weeks prior to study entry, during the study period and for at least 7 months post-treatment. Prior to dispensing vismodegib, the investigator must confirm</p>

	<p>and document the patient's use of two contraceptive methods, dates of negative pregnancy test, and confirm the patient's understanding of the teratogenic potential of vismodegib.</p> <p>I₁₃. Ability to understand and willingness to comply to follow-up visits.</p> <p>I₁₅. Covered by a medical insurance (in countries where applicable)</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>E₁. Tumor tissue sample not available for biological studies (from the initial diagnosis and/or relapse)</p> <p>E₂. Pregnant or breastfeeding women are not eligible.</p> <p>E₃. History of allergic reactions attributed to compounds of similar chemical composition to vismodegib.</p> <p>E₄. Any contraindications to temozolomide treatment as per Temodal® SPC (see Appendix 5).</p> <p>E₅. Patients with malabsorption syndrome or other condition that would interfere with intestinal absorption. Patients must be able to swallow capsules.</p> <p>E₆. Uncontrolled hypocalcemia, hypomagnesemia, hyponatremia, or hypokalemia, defined as less than the lower limit of normal despite adequate electrolyte supplementation.</p> <p>E₇. History of congestive heart failure.</p> <p>E₈. History of ventricular arrhythmia requiring medication.</p> <p>E₉. Congenital long QT syndrome.</p> <p>E₁₀. Clinically significant unrelated systemic illness (e.g., serious infection or significant cardiac, pulmonary, hepatic, or other organ dysfunction) that would compromise the patient's ability to tolerate study treatment or would likely interfere with study procedures or results.</p> <p>E₁₁. Patients using prohibited concomitant and/or concurrent medications (see section "Prohibited concomitant/concurrent treatments).</p>
<p>Study treatments</p>	<p>Investigational product: vismodegib</p> <p><i>Class:</i> vismodegib is a Hedgehog pathway antagonist.</p> <p><i>Dosage:</i> 150 mg orally with or without food at the same time every day. For the purposes of scheduling and evaluations, a treatment cycle is defined as 28 days of continuous vismodegib treatment. Treatment will be continued until disease progression, unacceptable toxicity or willingness to stop.</p> <p><i>Dosage modifications:</i> Patients who experience grade ≥ 3 toxicity must have treatment withheld until recovery to grade ≤ 1. A maximum delay of four weeks is allowed for recovery from toxicity. If toxicities have not recovered after ≥ 4 weeks, the patient should discontinue the treatment.</p> <p><i>Missed doses:</i> If a patient misses a dose or if vomiting occurs after the dose is administered, a second dose should not be administered that day.</p> <p>Reference treatment: temozolomide (Temodal®) - TMZ</p> <p><i>Class:</i> alkylating agent</p> <p><i>Dosage:</i> Dose in Cycle 1 is 150 mg/m² orally once daily for 5 days followed by 23 days without treatment. At the start of Cycle 2, the dose is escalated to 200mg/m² orally once daily for 5 days if the CTC non-haematological toxicity for Cycle 1 is \leq Grade 2 (except for alopecia, nausea and vomiting), absolute neutrophil count (ANC) is $\geq 1.5 \times 10^9$/L, and the thrombocyte count is $\geq 100 \times 10^9$/L. If the dose was not escalated at Cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles. Once escalated, the dose remains at 200 mg/m² per day for the first 5 days of each subsequent cycle except if toxicity occurs (refer to temozolomide SPC).</p> <p><i>Dosage modifications:</i> Dose reductions and discontinuations should be applied in case of toxicity.</p> <p><i>Missed doses:</i> If a patient misses a dose or if vomiting occurs after the dose is administered, a second dose should not be administered that day.</p> <p>Supportive care treatment</p> <p>Nausea and vomiting are very commonly associated with TMZ. Anti-emetic therapy will be</p>

	<p>administered prior to and/or following administration of TMZ.</p> <p>Concomitant/concurrent treatments</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Other concurrent anticancer or investigational agents or therapies are not allowed. ▪ No specific concomitants medications are prohibited.
<p>Experimental Plan</p>	<p><i>Pre-screening phase:</i> Before randomisation, FFPE archival tumor samples will be collected for pathological review and assessment of SHH pathway activation by immunohistochemistry (SFRP1, Gab1, Filamin A, YAP1, β-catenin). Only patients with confirmed medulloblastoma presenting an activation of the SHH pathway validated by IHC will be randomized. For patients with no activation of the SHH pathway, medical team will choose the best therapeutic options.</p> <p><i>Treatment phase:</i> In the first step of the study (Phase I), 9 adult patients with relapsing or refractory medulloblastoma will be randomized (randomization ratio 2:1) to receive</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A: the combination of vismodegib (150 mg/day continuously) with temozolomide (150 mg/m² during Cycle 1 [day 1 to day 5/ 28 day-cycle] and 200 mg/m² during subsequent cycles) (6 patients) <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm B: temozolomide alone (150 mg/m² day1 to day 5/ 28 day-cycle during Cycle 1 and 200 mg/m² day 1 to day 5/ 28 day-cycle during subsequent cycles) (3 patients). <p>Two interim analyses are planned during the study :</p> <ul style="list-style-type: none"> - An interim safety data analysis will be performed after 3 months of follow-up of the first 9 patients. If the results are acceptable in terms of safety, 5 additional patients will be randomized in a second step of the study (Phase II – First stage): 3 in the arm A and 2 in the arm B. - The, an interim analysis of the efficacy (6-month progression-free rate) of the combination will be performed on the 9 patients included in the arm A (Phase I: 6 patients + Phase II –First stage: 3 patients). If the number of successes is $\geq 3/9$, 24 additional patients will be randomized, 16 in the arm A and 8 in the arm B, in order to proceed to the second stage of the Phase II. <p>Finally, a total of 38 patients (arm A: 25 pts + arm B: 13 pts) has to be enrolled in the study. Patient enrolment and treatment will not be stopped during the interim analysis.</p> <p>NB: At progression, a treatment with vismodegib could be proposed to patients enrolled in Arm B (compassionate use) following approval of the Steering Committee. Major and relevant eligibility criteria should be re-checked before initiation of vismodegib monotherapy. These patients will be followed-up as outlined in study flow-chart beginning at Cycle 1. The Data collected during this compassionate part will not be considered for formal statistical analysis.</p>

E.4 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

Titre complet	Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie: essai POLCA
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 oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la survie sans progression • Evaluer la survie globale • Evaluer l'évolution de la dégradation neurocognitive dans le temps. • Evaluer le délai d'apparition d'une dégradation neurocognitive sévère • comparer les performances cognitives des patients dans chaque bras à 3, 5, 7 et 10 ans. • 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 • Corréler les paramètres dosimétriques à l'évolution neurocognitive • Evaluer l'évolution de la qualité de vie • Evaluer le pourcentage de patients qui peuvent reprendre une activité professionnelle et la durée de cette activité. • Déterminer l'évolution de l'indice de Karnofsky et le délai avant détérioration de l'indice de Karnofsky à <70 • Réaliser des études translationnelles afin d'identifier des marqueurs moléculaires prédictifs et pronostiques • Evaluer le taux de réponse radiologique • Evaluer la toxicité
Schéma expérimental	Etude multicentrique randomisée
Population concernée	Patients avec un gliome anaplasique 1p/19q codéléte
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • La confirmation histologique de la tumeur anaplasique par une relecture centralisée

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur co-deleted for 1p and 19q • Age \geq 18 ans • Traité par PCV • Tumeur nouvellement diagnostiquée (délai \leq 3 mois depuis le diagnostic) • Patient capable et d'accord pour réaliser les évaluations neurocognitives et les échelles de qualité de vie. • Indice de Karnofsky \geq 60 • Les valeurs de laboratoire obtenues \leq 21 jours avant l'enregistrement suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles \geq1500 /mm³ • Valeur absolue de plaquettes \geq 100 000/ mm³ • Hémoglobémie $>$ 9.0 g/dL • Bilirubine totale \leq 1.5 x à la normale • SGOT (AST) \leq 3 x à la normale • Test de grossesse urinaire ou sanguin négatifs pour les femmes en âge de procréer \leq 7 jours avant l'inclusion. • signature du consentement éclairé.
	<ul style="list-style-type: none"> • Femmes enceintes ou allaitantes. • 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. • Avoir reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie pour une tumeur du système nerveux central antérieurement. • 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. • Immunodépression grave (autre que celle liée aux stéroïdes concomitants). • Maladie intercurrente non contrôlée ou situations psychiatriques sévères/risques psycho-sociaux qui limiteraient le respect des exigences de l'étude. • Traitement par tout autre agent expérimental qui serait considéré comme un traitement pour la tumeur primitive. • 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. • Contre-indication au CCNU: hypersensibilité au CCNU, allergie au blé, association à une vaccination contre la fièvre jaune. • Contre-indication à la Procarbazine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la procarbazine, association à un vaccin contre la fièvre jaune • Contre-indication à la vincristine: hypersensibilité à la vincristine, trouble neuromusculaire (par exemple maladie de Charcot-Marie Tooth), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère.
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

	<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 / m² par voie orale;</p> <p>Jours 8 et 29: Vincristine 1,4 mg / m² IV;</p> <p>Jours 8 à 21: Procarbazine 60 mg / m² 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"> - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. <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"> - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. <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.5 : ESSAI POSEIDON

Nombre de Centres Investigateurs et nombre de patients prévus dans l'étude

Nombre de Centres	8
Nombre total de patients prévus	110
Nombre de patients prévus par Centre	13

Justification de l'essai

Le traitement actuel du gliome de haut grade associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, a amélioré la survie globale au cours de ces 10 dernières années, notamment grâce au protocole « Stupp » utilisant le Témzolomide (Stupp NEJM 2005). Lors de l'évaluation tumorale et du suivi post-thérapeutique, les décisions de prise en charge (changement, arrêt ou poursuite du traitement) sont proposées au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisées en neuro-oncologie et sont généralement principalement basées sur les données de l'IRM. Les nouvelles stratégies thérapeutiques sont plus efficaces sur le tissu tumoral mais produisent aussi des effets sur les tissus sains avoisinants. Ces phénomènes induisent des modifications IRM complexes qui peuvent rendre difficiles les diagnostics différentiels entre une récurrence et des séquelles thérapeutiques comme la radionécrose et la pseudoprogression, ou masquer une authentique reprise évolutive (aspect de pseudo-réponse sous anti-angiogéniques). Les critères d'interprétation des IRM classiques ont évolué pour en tenir compte (critères de RANO (Wen J Clin Oncol 2010)) et sont complétés par des nouvelles données d'IRM (imagerie de perfusion et de diffusion, spectroscopie). Les situations dans lesquelles le diagnostic de récurrence est incertain restent malgré tout fréquentes. L'imagerie par TEP a également montré de très bons résultats dans le diagnostic différentiel entre récurrence et remaniements post-traitement. Le fluorodeoxyglucose-¹⁸F (18FDG) peut être utilisé pour le suivi des gliomes (Varrone EJNMMI 2009) mais produit des faux positifs dans le suivi. La surexpression du transporteur d'acides aminés LAT-1 dans les tumeurs cérébrales rend les acides aminés ou analogues marqués plus adaptés pour l'imagerie TEP des tumeurs gliales dans ce contexte. La méthionine marquée au C11 et la 18F-FET peuvent être utilisées, mais la 18F-FDOPA est actuellement le seul radiopharmaceutique à avoir l'autorisation de mise sur le marché en France. Récemment, le groupe de UCLA montrait que la 18F-FDOPA pouvait modifier 41% des décisions de prise en charge des patients avec une tumeur cérébrale (Walter JNM 2012).

Ce projet a pour but d'évaluer l'impact de la TEP à la 18F-FDOPA sur les propositions des RCP de neuro-oncologie de prise en charge des patients déjà traités pour un gliome de haut grade.

Originalité et Caractère Innovant

La TEP à la 18F-FDOPA est un examen coûteux. Il est donc indispensable d'évaluer sa contribution dans la prise en charge des patients présentant un gliome de haut grade pour justifier de son utilisation d'un point de vue médico-économique. Dans leur publication, le groupe de UCLA montrait que la 18F-FDOPA modifiait 41% des décisions de prise en charge des patients avec une tumeur cérébrale (Walter JNM 2012). Cependant, cette étude a porté sur 58 patients en associant tumeurs primaires et récurrences et s'est basé sur des questionnaires envoyés aux médecins référents. Une étude spécifique est donc nécessaire pour évaluer de manière prospective et multicentrique l'apport de cette technique dans le contexte des tumeurs gliales de haut grade et des RCP de neuro-oncologie.

Bénéfice attendu pour le patient et en termes de Santé Publique.

Les gliomes de haut grade sont les tumeurs cérébrales les plus communes et les plus agressives. Le traitement actuel comprenant une combinaison de traitements ; chirurgie, radiothérapie, radio-chirurgie et chimiothérapie, a permis d'améliorer la survie globale des patients au cours de ces 10 dernières années (Lawrence et al Improving prognosis of

glioblastoma in the 21st century: who has benefited most? Cancer 2012). Néanmoins, du fait des récurrences, la médiane de survie n'est que d'environ 15 mois.

Dans le but de prolonger au mieux la survie de chaque patient, les comités multidisciplinaires d'experts en neuro-oncologie (RCP ; Réunions de Concertation Pluridisciplinaire) ont besoin d'outils précis pour le diagnostic de la récurrence. En effet, il existe actuellement des situations cliniques complexes dans lesquelles la clinique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne permettent pas d'aboutir à une certitude diagnostique (radionécrose, pseudo-réponse), bien que l'imagerie par résonance magnétique multimodale (gadolinium, séquences FLAIR, perfusion, spectroscopie proton...) soit en progrès constants. Dans ce contexte, l'imagerie par TEP utilisant les acides aminés représente une technique prometteuse (*Herholz K, Langen KJ, Schiepers C, Mountz JM. Brain tumors. Semin Nucl Med 2012*). Ainsi, il conviendrait d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique multimodale et l'imagerie par TEP en routine dans l'évaluation post-traitement pour améliorer la certitude diagnostique entre récurrence et les effets des traitements (*Yang I, Aghi MK. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. Nat Rev Clin Oncol. 2009*).

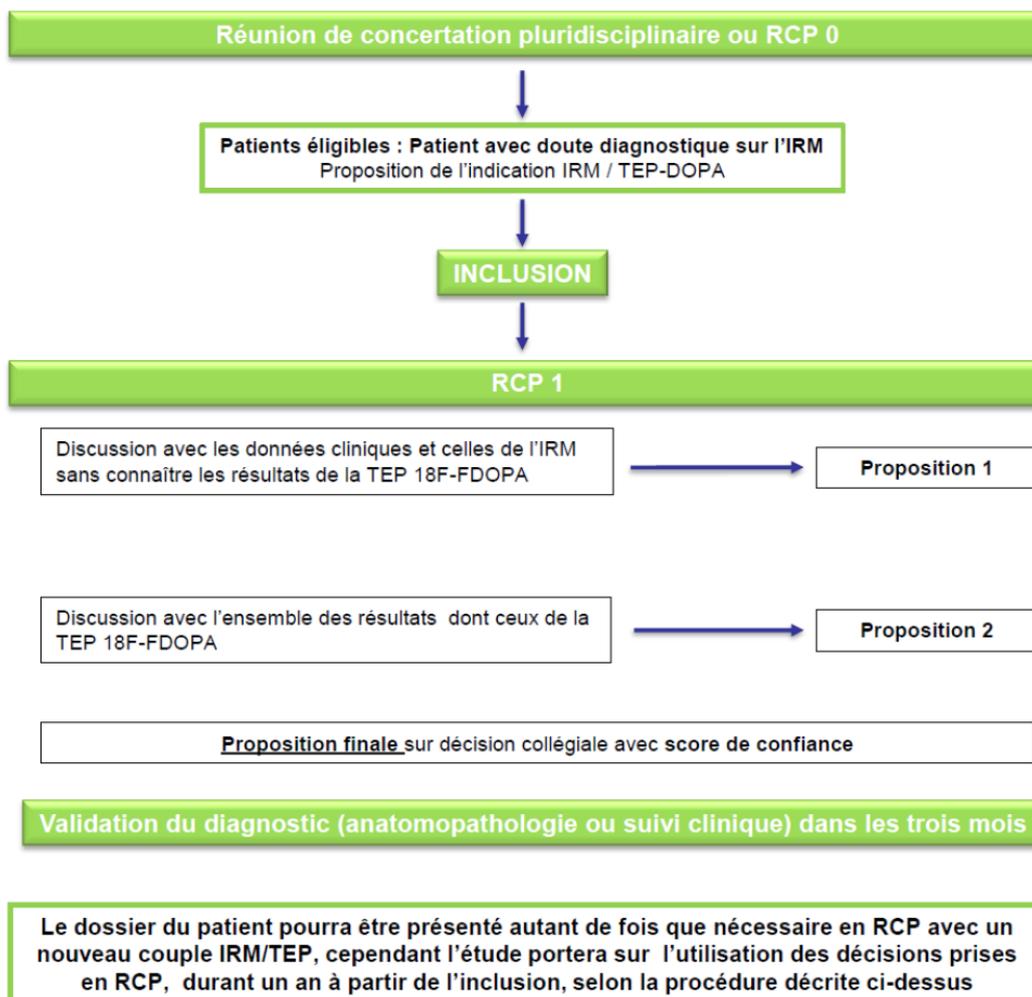
Actuellement, la 18F-FDOPA est le seul acide aminé marqué au F-18 avec une autorisation en France.

Cependant, la technique de la TEP 18F-FDOPA reste coûteuse et son utilité dans la prise de décision thérapeutique au cours des RCP reste à être démontrée. Identifier les situations cliniques pour lesquelles cette technique apporterait un bénéfice pour le diagnostic permettrait une amélioration de la prise en charge personnalisée des patients.

En effet, l'information supplémentaire apportée par l'imagerie moléculaire cérébrale (TEP) pourrait permettre de dépister plus précocement une récurrence et donc de diminuer le délai de la prise en charge thérapeutique. Inversement, la TEP à la 18F-FDOPA pourrait permettre d'éviter le sur-traitement des patients pour lesquels l'IRM indiquerait à tort une récurrence. De plus, l'imagerie par TEP à la 18F-FDOPA pourrait apporter un niveau d'information supplémentaire permettant d'augmenter l'indice de confiance dans le diagnostic, confortant ainsi l'attitude thérapeutique collégiale proposée en RCP.

Méthodologie

Etude prospective, multicentrique, simple bras, évaluant l'impact de l'imagerie par TEP 18F-FDOPA sur la proposition thérapeutique prise au cours d'une réunion multidisciplinaire (RCP) pour des patients atteints d'un gliome de haut grade pour lesquels il existe un doute diagnostique.



Objectifs de l'essai

Objectif principal

Evaluer les changements de prise en charge induits par les résultats de l'imagerie TEP à la 18F-FDOPA au cours des RCP de neuro-oncologie pour le suivi des patients après un traitement initial pour un gliome de haut grade. On comparera les propositions de la RCP sans et avec les résultats de la TEP 18F-FDOPA chez les patients pour lesquels il y a un doute diagnostique.

Objectifs secondaires

- Evaluer l'apport de la TEP à la 18F-FDOPA en termes de niveau de confiance lorsque la décision initiale n'est pas changée.
- Valider les résultats de la TEP à la 18F-FDOPA (sur les résultats anatomopathologiques des patients opérés et sur le suivi pour les autres).

Population de l'étude

Critères d'Inclusion

- Patient porteur d'un gliome de haut grade.
- Patients dont le dossier est présenté à la RCP de neuro-oncologie pour leur suivi après un premier traitement, pour lesquels il y a un doute diagnostique
- Age > 18 ans.
- Patient ayant été informé et ayant signé le consentement éclairé de l'étude
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Patient pour lequel la réalisation d'une IRM ou d'un TEP 18F-FDOPA serait contre-indiquée au vue des co-morbidités ou allergie qu'il présente.
- Les personnes vulnérables sont définies à l'article L1121-5 à -8 notamment :
 - *Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent,*
 - *Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative,*
 - *Les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8,*
 - *Les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche.*

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

- Pourcentage de modifications de la décision thérapeutique liées à l'information apportée par la TEP à la 18F-FDOPA.

Critères d'évaluation secondaires

- Pourcentage de variation du niveau de confiance du diagnostic avec les résultats de la TEP à la 18F-FDOPA (diminué, inchangé, augmenté).
- Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative des résultats de la TEP à la 18F-FDOPA pour le diagnostic de récurrence et/ou de progression.

Analyse statistique

Calcul du nombre de patients

110 patients au total doivent être inclus.

Le calcul du nombre de sujets est basé sur un schéma de Fleming à 3 étapes :

- En considérant les hypothèses statistiques:
 - $P_0=10\%$ (taux de changement considéré comme non intéressant)
 - $P_1=20\%$ (taux de changement considéré comme intéressant)

Hypothèse unilatérale

A la fin de l'étape 1, sur les 50 premières RCP :

- si on observe 2 ou moins de 2 changements de prise en charge (4,0%),
 - On arrête l'essai : le pourcentage de changement de prise en charge est inférieur ou égal à 10,0%
- si on observe 3 ou plus de 3 changements de prise en charge (24,0%),
 - On continue l'essai en incluant de nouveaux patients de manière à obtenir 50 RCP supplémentaires

A la fin de l'étape 2, sur les 100 premières RCP :

- si on observe 11 ou moins de 11 changements de prise en charge (11,0%),
 - On arrête l'essai : le pourcentage de changements de prise en charge est inférieur ou égal à 10,0%
- si on observe 12 ou plus de 12 changements de prise en charge (17,0%),
 - On continue l'essai en incluant de nouveaux patients de manière à obtenir 50 RCP supplémentaires

A la fin de l'étape 3, sur les 150 premières RCP

- si on observe 21 ou moins de 21 changements de prise en charge (14,0%),
 - Le pourcentage de changements de prise en charge est inférieur ou égal à 14,0%
- si on observe 22 ou plus de 22 changements de prise en charge (14,7%),
 - Le pourcentage de changements de prise en charge est supérieur à 14,0%

Globalement

- la probabilité de conclure à l'inefficacité alors que $p = 20,0\%$, est $\beta = 4,0\%$
- la probabilité de conclure à l'efficacité alors que $p = 10,0\%$, est $\alpha = 4,9\%$

En estimant une moyenne de 1,5 RCP par patient, 100 patients évaluables sont nécessaires.

En tenant compte d'environ 10% de patients inclus à tort, perdus de vue ou retirant leur consentement, on estime le nombre de patients nécessaires à 110.

Analyse de l'essai

Les données, après contrôle de la base de données, seront importées du DRIS par le Data Manager au Bureau du Biostatisticien du Centre Antoine-Lacassagne, via réseau informatique, sous format SAS. L'analyse des données sera réalisée à l'aide des logiciels SAS 9.3 et R 3.0 sous Windows. Toutes les analyses statistiques seront réalisées au risque $\alpha=5\%$ en hypothèse bilatérale. Un rapport d'analyse sera remis à tous les investigateurs de l'étude.

Durée prévue de l'essai

- Période d'inclusion : 2 ans
 Durée prévue de participation pour chaque patient..... 12 mois
 Durée globale de l'essai (période de suivi incluse) 3 ans

Déroulement de l'essai



POSEIDON

Procédures	Sélection des patients	Inclusion	Phase diagnostique		Validation du diagnostic ***	Fin d'étude
	RCP 0		Imagerie pré-RCP	RCP 1 à n **		
Patients potentiellement éligibles	X				3 mois post-RCP	12 mois post inclusion
Test de grossesse (si applicable)		X				
Consultation médicale		X				
Signature du consentement éclairé		X				
Validation des critères d'inclusion / non inclusion		X				
Recueil de la situation clinique, l'histoire de la maladie et les derniers traitements		X				
IRM *	X		X			
TEP *			X			
Propositions diagnostiques/thérapeutiques (fiche décisionnelle): - Proposition 1 (IRM seul) + score de confiance - Proposition 2 (IRM + TEP) - Proposition finale + score de confiance				X		
Recueil des données clinique *** (dans les 3 mois après la décision RCP)					X	
Recueil des données anatomo-pathologiques *** (dans les 3 mois après la décision RCP)					X	
EIG attendus potentiels****				X	X	

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

* Le délai de la réalisation du couple TEP/ IRM présenté en RCP ne doit pas dépasser une fenêtre de 28 jours entre les 2 examens d'imagerie.

** Le dossier du patient pourra être présenté autant de fois que nécessaire en RCP avec un nouveau couple IRM/TEP, cependant l'étude portera sur l'utilisation des décisions prises en RCP, durant un an à partir de l'inclusion.

*** Un recueil des données anatomo-pathologiques et/ou un recueil des données cliniques sera réalisé dans les 3 mois après chaque décision RCP.

**** Recueil des EIG attendus potentiels à compter de la réalisation de la première TEP DOPA jusqu'à 3 mois après la dernière TEP DOPA.

E.6 : 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 subtotalaire (résidu < 1,5 cm² sur les coupes axiales) ou totale, une absence d'extension névraquique (IRM pan névraquique 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"> - Evaluation de la survie globale - Evaluation de la survie sans événements - Evaluation de la toxicité hématologique - Evaluation de la toxicité neurocognitive et retentissement sur la qualité de vie. - Evaluation de la toxicité endocrinologique - Evaluation du temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie - Evaluation du retentissement social - Mise en place du contrôle de qualité de la radiothérapie chez l'adulte. - S'assurer que la survie sans maladie à 3 ans avec la désescalade de dose est proche de 70 % - Evaluation de la survie sans maladie à 4 ans
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<p>La survie sans maladie, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd cancer ou de décès (toutes causes), à 1 an. Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles.</p>
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^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou d'arrêt prématuré 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^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou de décès (toutes causes), à 3 ans et à 4 ans. Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles</p>
<p>METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE</p>	<p>Etude de phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique nationale.</p> <p>Les patients sont inclus au moment du diagnostic anatomopathologique de la maladie.</p> <p>Une relecture anatomopathologique 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/m² 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 cm², la relecture anatomopathologique 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/m² 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"> - Diagnostic anatomopathologique local de médulloblastome de l'adulte à risque standard : <ul style="list-style-type: none"> Exérèse subtotale ou totale (résidu tumoral sur coupes axiales < 1,5 cm²) Pas d'extension IRM sus-tentorielle Pas d'extension IRM médullaire Pas de cellule tumorale dans le liquide céphalo-rachidien (prélevé avant ou pendant la chirurgie ou à partir de J14 après la chirurgie) - Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 70 ans - Pas de sérologie connue du VIH, de l'hépatite B (hors vaccination) et de l'hépatite C - Dosage βHCG négatif chez les femmes en âge de procréer et prenant une contraception efficace - Patient ayant donné son consentement écrit
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> - Médulloblastomes à grandes cellules - Antécédent de médulloblastome - Traitement antérieur par chimiothérapie - Antécédent d'irradiation encéphalique ou médullaire - Contre-indication connue à l'un des produits de la chimiothérapie - Antécédent de cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés et des carcinomes du col utérin non invasifs - Insuffisance rénale sévère connue antérieurement ou clairance de la créatinine < 60 ml/min - Insuffisance hépatocellulaire grave contre-indiquant le traitement de chimiothérapie, cytolyse hépatique avec transaminases \geq 3N. - Réserve médullaire insuffisante (plaquettes < 100 000/mm³ ou Hémoglobine < 8g/dL ou polynucléaires neutrophiles < 1500/mm³) - Antécédents de transplantation d'organe ou autre cause d'immunosuppression sévère - Femme enceinte ou en âge de procréer et ne prenant pas de contraception - Patient ne pouvant être suivi régulièrement - Patient sous tutelle ou curatelle - Participation à un autre essai clinique thérapeutique - Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

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>
RETOMBÉES 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.7 : ESSAI SIOP EPENDYMOME II

INFORMATIONS GENERALES	
TITRE	Programme SIOP EPENDYMOME II : Programme clinique international pour le diagnostic et le traitement d'enfants, adolescents et jeunes adultes présentant un épendymome.
PHASE CLINIQUE	Phase II/III
INDICATION THERAPEUTIQUE	Ependymome
IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE	N° EudraCT : 2013-002766-39 N° Promoteur : ET-13-002
PROMOTEUR	Centre Léon Bérard, Lyon. France
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	Dr Didier Frappaz Centre Léon Bérard - Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique 1 place Joseph Renaut - 69673 Lyon Cedex - France ☎ : +33 (0)4 78 78 28 81 - 📠 : +33 (0)4 78 78 27 09 / didier.frappaz@lyon.unicancer.fr
CENTRE COORDONATEUR	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Léon Bérard 28 rue Laennec – 690373 LYON cedex 08 ☎ : +33 (0)4 78 78 27 52 - 📠 : +33 (0)4 78 78 27 15
VERSION / DATE	Version N° 2.0 en date du 21 août 2014
NOMBRE DE CENTRES	En France, une trentaine de centres seront ouverts à l'inclusion (il est prévu qu' 1/6 des patients seront recrutés en France) Au niveau international : une quinzaine de pays européens sont impliqués (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Suède et Suisse)
CALENDRIER DE L'ÉTUDE	Début de l'étude : décembre 2014 Durée de la période de recrutement : 5 ans Durée du traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ strate 1: 7 mois ▪ strate 2: 9 mois ▪ strate 3: 2 ans et 2 mois Durée du suivi : 5 ans après la fin du traitement. Durée totale de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ▪ strate 1: 10 ans et 7 mois ▪ strate 2: 10 ans et 9 mois ▪ strate 3: 12 ans et 2 mois L'analyse principale sera effectuée 3 ans (strate 1), 6 mois (strate 2) et 2,5 ans (strate 3) après l'inclusion du dernier patient. Evaluation à long terme pour tous les patients : La survie sans événement et la survie globale seront évaluées au minimum 5 ans après la fin du traitement. Au-delà de ces 5 années de suivi, tout examen réalisé dépendra de la pratique courante locale. Les données générées lors de ces examens de routine pourront toutefois être collectées. En fonction des résultats observés, une mise à jour des données de survie globale et de survie sans événement pourra être demandée par le comité de pilotage de l'étude au-delà de la durée de suivi indiquée.

	<p>Evaluation à long terme pour les enfants âgés de moins de 18 ans à la fin des 5 ans de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une évaluation neuropsychologique et une évaluation de la qualité de survie des patients âgés de moins de 18 ans à la fin du suivi seront réalisées à leurs 18 ans. ▪ La morbidité endocrinienne sera elle aussi suivie jusqu'aux 18 ans des patients âgés de moins de 13 ans au moment du diagnostic. Pour les patients âgés de plus de 13 ans au moment du diagnostic, la dernière évaluation endocrinienne aura lieu 5 ans après diagnostic. Les résultats de ces évaluations endocriniennes seront collectés systématiquement. ▪ La survie sans événement et la survie globale seront suivies jusqu'aux 18 ans de ces patients. <p>Ainsi, si le dernier patient inclus est âgé de moins d'un an, des données pourront être récoltées pendant une période maximale de 23 ans.</p>
OBJECTIFS DE L'ETUDE	
RATIONNEL ET BUT DE L'ETUDE	<p>Les épendymomes sont parmi les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez les enfants et adolescents. Toutefois, leur pronostic reste faible et leur traitement ardu, la moitié des cas étant diagnostiqués chez des enfants de moins de 5 ans.</p> <p>Ce programme de recherche vise donc à améliorer les résultats obtenus chez les enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un épendymome en améliorant et harmonisant l'évaluation initiale de la maladie et sa prise en charge thérapeutique. Pour ce faire, il met en avant de nouvelles stratégies diagnostiques (revues centralisées d'anatomopathologie et d'imagerie) mais aussi thérapeutiques. Le but est de proposer in fine de nouvelles recommandations pour le traitement de ces patients.</p> <p>Les patients inclus dans ce programme de recherche seront stratifiés selon leur âge, la localisation de leur tumeur et les résultats de leur chirurgie. Chaque sous-groupe sera étudié dans le cadre d'une étude randomisée afin d'évaluer la stratégie thérapeutique proposée.</p> <p><u>Strate 1: Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle</u></p> <p>Chez les patients avec une résection complète de la tumeur après chirurgie et radiothérapie, la survie sans progression à 5 ans est de seulement 60%. La survie après rechute est généralement très faible et nécessite donc d'améliorer le contrôle de la tumeur afin de retarder toute rechute de la maladie. Compte tenu des données disponibles, le rôle d'une chimiothérapie de maintenance dans le contrôle tumoral est encore discuté chez les patients de plus de 12 mois avec résection totale de la tumeur après chirurgie et radiothérapie. Le but de cette strate est d'étudier l'impact clinique de 16 semaines de chimiothérapie de maintenance sur la survie sans progression chez ces patients. La chimiothérapie proposée associe VEC et CDDP. Il s'agit donc de molécules largement utilisées et connues actuellement pour fournir les meilleurs taux de réponse.</p> <p><u>Strate 2: Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables</u></p> <p>Cette strate vise à évaluer l'activité éventuelle du Méthotrexate à haute dose (HD-MTX) en comparant l'efficacité d'une chimiothérapie VEC seule avec celle d'une chimiothérapie VEC administrée en combinaison avec le HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après chirurgie.</p> <p>Le but de cette strate est de générer des données cliniques aidant à juger de la pertinence de l'utilisation du HD-MTX dans le cadre de futurs essais de phase III. Un résultat négatif sera aussi utile qu'un résultat positif puisque cela permettra d'appuyer les décisions de réduire l'utilisation du HD-MTX dans la population infantile et de soutenir le développement de thérapies alternatives.</p> <p>Tous les patients recevront de la radiothérapie conformationnelle (cRT) à l'issue de leur chimiothérapie d'induction suivant la pratique courante. Pour les patients dont les</p>

	<p>résidus tumoraux persistent à l'issue de la chimiothérapie d'induction et de la CRT, une augmentation de la dose de radiation de 8 Gy (sur 2 séances supplémentaires) sera immédiatement appliquée sur ces résidus, dans l'espoir de garder le contrôle local de la tumeur et de prolonger la survie globale du patient tout en maintenant sa qualité de vie. La sécurité et la tolérance relatives à cette augmentation de dose seront également évaluées.</p> <p><u>Strate 3: Patients âgés de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux du pays concerné.</u></p> <p>Cette strate cherche à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie post chirurgicale administrée seule ou en combinaison avec du valproate. Le but est de minimiser le risque de développer une résistance au traitement tout en optimisant l'intensité des traitements chez les enfants de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie. Les données collectées apporteront de précieuses informations quant à la pertinence de l'utilisation du valproate dans le cadre d'essais internationaux.</p>
<p>OBJECTIF / CRITERE PRINCIPAL</p>	<p><u>Programme Global:</u></p> <p>Déterminer dans quelle mesure l'évaluation de la maladie résiduelle et le taux de résection complète peuvent être améliorés par des revues centralisées systématiques post chirurgicales des images IRM et des données d'anatomo-pathologie (en comparaison avec des contrôles historiques).</p> <p>↳ Taux de résection complète (analyse descriptive)</p> <p><u>Strate 1:</u></p> <p>Tester l'hypothèse d'une amélioration de la survie sans événement des patients recevant 16 semaines de chimiothérapie (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie conformationnelle comparée aux patients recevant une radiothérapie conformationnelle seule après chirurgie.</p> <p>↳ Survie sans progression (SSP)</p> <p><u>Strate 2:</u></p> <p>Comparer l'activité de deux chimiothérapies post chirurgicales VEC ou VEC+HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après opération.</p> <p>↳ Taux de réponse objective (TRO)</p> <p><u>Strate 3:</u></p> <p>Evaluer la survie sans progression des patients non éligibles à la radiothérapie et recevant du valproate comme inhibiteur d'histone d'acetylase en plus de leur chimiothérapie standard en comparaison des patients ne recevant que la chimiothérapie standard.</p> <p>↳ Survie sans progression (SSP)</p>

Programme global:

- Etudier les taux d'une chirurgie de seconde intention en comparaison des contrôles historiques.

↳ Taux de chirurgie de seconde intention (analyse descriptive)

Strate 1:

- Etudier dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant 16 semaines de chimiothérapie (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie en comparaison aux patients ayant eu une résection chirurgicale et uniquement une radiothérapie.
- Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement.
- Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement
- Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement.
- Déterminer le profil de sécurité et de tolérance de 16 semaines de chimiothérapie de maintenance (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie en comparaison aux patients ayant eu une résection chirurgicale et uniquement une radiothérapie.

Strate 2:

- Déterminer le profil de sécurité et de tolérance des patients recevant de la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparé à celui des patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Déterminer dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparée à celle des patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Evaluer dans quelle mesure la survie sans progression est améliorée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparée à celle observée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement.
- Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement
- Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement.
- Déterminer la sécurité et la tolérance d'une augmentation de la dose de radiation de 8 Gy chez les patients présentant des résidus tumoraux malgré la chimiothérapie de première ligne et la radiothérapie conformationnelle de 59,4 Gy.
- Suivi de la toxicité dans le sous-groupe de patients recevant une augmentation de dose de radiation après la radiothérapie conformationnelle
- Survie sans événement des patients recevant une augmentation de radiation après la radiothérapie conformationnelle

Strate 3:

- Evaluer dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule.
- Evaluer dans quelle mesure la survie sans radiothérapie est améliorée chez les patients

	<p>recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement. • Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement. • Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement. • Etudier le profil de sécurité et de tolérance du valproate lorsqu'il est ajouté à la chimiothérapie de première ligne des enfants ne pouvant pas recevoir de radiothérapie. <p>↳ Survie globale Qualité de survie Résultats neuropsychologiques Résultats neuroendocriniens (effets à long terme) Sécurité à court et long termes : évènements indésirables (CTCA v4.03) SSP (strate 2 uniquement) Survie sans radiothérapie (strate 3 uniquement)</p> <p>Objectifs secondaires exploratoires (strate 3) : Etudes PK/PD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modélisation pharmacocinétique et mise en relation avec les caractéristiques des patients et leurs données cliniques. • Etudier les facteurs clés induits par l'administration de Valproate • Définition des concentrations optimales de Valproate • Identification des bio marqueurs prédictifs de l'activité et de la réponse au valproate • Optionnel : Modélisation pharmacodynamique du valproate tout au long des variations du taux acétylation des histones H3 et H4 (corrélées aux concentrations de valproate et aux réponses cliniques observées).
METHODOLOGIE	
DESIGN	<p>SIOP Ependymoma II est un essai multicentrique international destiné aux patients présentant un épendymome nouvellement diagnostiqué de grade I, II ou III selon la classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit d'un programme exhaustif visant à améliorer la justesse du diagnostic initial et d'explorer en conséquence différentes stratégies thérapeutiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte de moins de 22 ans.</p> <p>Ce programme comprend une revue centralisée de l'imagerie pré et post chirurgicale afin d'évaluer la qualité de la résection. Une revue centralisée des données d'anatomo-pathologie sera également réalisée pour confirmer le diagnostic histologique du patient.</p> <p>Après chirurgie et revues centralisées d'imagerie et anatomo-pathologie, une seconde opération pourra être proposée aux patients, si envisageable. Les patients seront inclus dans l'une des trois strates interventionnelles de l'étude en fonction des résultats obtenus à l'issue de la chirurgie initiale (présence ou non de résidus tumoraux), de l'âge du patient ainsi que de son éligibilité à la radiothérapie.</p> <p>Ces trois strates correspondent à trois stratégies thérapeutiques différentes proposées en fonction du statut clinique du patient :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La strate 1 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase III randomisée chez des patients de plus de 12 mois et de moins de 22 ans au moment du diagnostic et ayant eu une résection complète de la tumeur, sans résidu tumoral visible (confirmé par la revue centralisée des images générées par l'IRM). Ces

	<p>patients seront randomisés pour recevoir ou non 16 semaines de chimiothérapie de maintenance VEC-CDDP après la radiothérapie conformationnelle standard. Les patients ne recevant pas de chimiothérapie de maintenance seront suivis selon les recommandations habituelles du pays concerné et resteront sous observation dans le cadre de cette étude.</p> <p>2. la strate 2 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase II randomisée chez des patients âgés de plus de 12 mois et de moins de 22 ans au moment du diagnostic et présentant des résidus tumoraux mesurables non opérables. Ces patients seront randomisés en deux bras de traitement de chimiothérapie, VEC seule ou VEC + Méthotrexate haute dose (VEC+HD-MTX). A la fin de cette chimiothérapie de première ligne, la réponse au traitement sera évaluée (par IRM) et une seconde chirurgie sera proposée si elle est réalisable.</p> <p>Si une seconde opération est impossible, les patients recevront une radiothérapie conformationnelle standard immédiatement suivie d'une augmentation de radiation de 8 Gy au cours de deux séances supplémentaires. Les patients sans trace visible de résidu après chimiothérapie et/ou non éligibles à une seconde opération ne seront pas éligibles à une augmentation de la radiation après la radiothérapie conformationnelle standard. Tous les patients dont la maladie n'aura pas progressée au cours du traitement de chimiothérapie de première ligne recevront 16 semaines de chimiothérapie de maintenance VEC-CDDP à la suite de leur radiothérapie.</p> <p>3. La strate 3 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase III randomisée chez des enfants de moins de 12 mois ou non éligibles à un traitement par radiothérapie (selon les critères nationaux du pays concerné). Ces patients seront randomisés pour recevoir une chimiothérapie intensive alternant des traitements myelo-suppressifs et non myelo-suppressifs à deux semaines d'intervalles avec ou sans ajout de valproate utilisé ici comme agent anti-cancéreux de par son activité d'inhibiteur des histones acétylase.</p> <p>Registre : Les patients ne remplissant pas les critères d'inclusion de l'une des trois strates interventionnelles décrites ci-dessus pourront participer à une étude observationnelle à partir de laquelle une analyse purement descriptive des données de suivi des patients collectées sera réalisée.</p>
<p>NOMBRE DE PATIENTS / CALCUL TAILLE D'ECHANTILLON</p>	<p>Un minimum de 480 patients sera recruté dans le programme SIOP ependymoma II sur la base des considérations statistiques suivantes :</p> <p><u>Strate 1 - Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle (Phase III) .</u></p> <p>Le critère principal de l'étude est la survie sans progression (SSP). L'étude a été calibrée pour détecter une amélioration du taux de SSP à 5 ans de 15% avec le traitement expérimental (chimiothérapie), soit un taux de 75% dans le bras expérimental vs 60% dans le bras observation. Sous les hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> • durée de recrutement de 5 ans, • 2 analyses intermédiaires pour inefficacité, <p>il est nécessaire de randomiser 160 patients par bras (pour un total de 109 évènements), avec une puissance de 85% et un risque alpha bilatéral de 5%.</p>

	<p><u>Strate 2 - Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables (phase II)</u></p> <p>Le critère principal de cette étude de phase II randomisée, basée sur un design de Jung, est le taux de réponse objective (RO). La taille de l'échantillon étant limitée par la rareté de la pathologie, il est estimé qu'en considérant une durée de recrutement de 5 ans, 60 patients pourront être randomisés au total (30 par bras). Sous les hypothèses d'un vrai taux de réponse objective de 30% dans le bras contrôle et de 45% dans le bras méthotrexate et en randomisant 30 patients par bras, le design proposé permettra de sélectionner à bon escient le méthotrexate comme cliniquement intéressant pour des évaluations ultérieures dans l'indication avec une puissance de 79% ; le risque de sélectionner à l'inverse le méthotrexate à tort (alpha) sera de 34%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au total, 60 patients éligibles seront randomisés • Randomisation 1:1 en deux bras de traitements (soit 30 patients par bras) • durée de recrutement de 5 ans, <p><u>Strate 3 - Patients âgés de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux du pays concerné (phase II)</u></p> <p>Le critère principal de l'étude est la survie sans progressions (SSP). La taille de l'échantillon étant limitée dans cette strate, il est estimé qu'en considérant une durée de recrutement de 5 ans, 100 patients pourront être randomisés au total (50 par bras). Avec cette taille d'échantillon et sous les hypothèses d'une durée de recrutement de 5 ans et d'une durée totale d'étude de 7,5 ans (2,5 ans de suivi pour le dernier patient inclus), l'étude aura une puissance de 80% pour détecter une amélioration du taux de SSP à 5 ans de 15% avec le valproate, soit un taux de 60% dans le bras expérimental vs 45% dans le bras contrôle, en fixant un risque alpha unilatéral de 25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au minimum 100 patients éligibles seront randomisés. • Randomisation 1:1 en deux bras de traitement (soit 50 patients par bras) • durée de recrutement de 5 ans
<p>PLAN EXPERIMENTAL ET SCHEMA DE L'ETUDE</p>	<p>Ce programme comprend une étape de sélection (screening des patients) et une deuxième étape où les patients présélectionnés et éligibles se verront proposer de participer à l'une des trois études interventionnelles du programme correspondant à trois stratégies thérapeutiques adaptées aux résultats de la chirurgie initiale, au grade de la tumeur, au stade de la maladie, à l'âge du patient et aux recommandations locales du pays concerné.</p> <p>Au cours de la phase de sélection, chaque cas sera revu avec attention au niveau national par une équipe multidisciplinaire de spécialistes en cancérologie. Cette revue comprend l'analyse du compte rendu chirurgical, d'imagerie et d'anatomo-pathologie. Elle a pour but de confirmer le diagnostic des patients, le grade et le stade de la maladie en fonction desquels les patients potentiellement éligibles pourront intégrer l'une des strates suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strate 1 : les patients âgés de 12 mois et plus au moment du diagnostic et présentant une tumeur résiduelle mesurable pourront participer une étude randomisée de phase III mettant en jeu une chimiothérapie de maintenance type VEC-cisplatine pendant 16 semaines après leur radiothérapie.

	<ul style="list-style-type: none"> • Strate 2 : les patients âgés de 12 mois et plus au moment du diagnostic et présentant une tumeur résiduelle mesurable pourront participer à une étude randomisée de phase II mettant en jeu une chimiothérapie de première ligne et une éventuelle augmentation de la dose de radiothérapie conformationnelle en fonction des résultats obtenus à l'issue de la chimiothérapie et de la cRT. • Strate 3 : les enfants de moins de 12 mois, ou ceux ne pouvant recevoir une radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et conformément aux recommandations locales, pourront participer à une étude randomisée de phase II mettant en jeu une chimiothérapie seule associée ou non à du valproate comme inhibiteur d'histone deacetylase. <p>Registre : Les patients non éligibles à l'une de ces études ou ne souhaitant pas y participer pourront être suivis dans le cadre d'une étude observationnelle faisant également partie de ce programme.</p> <p><i>Cf. Schémas de l'étude joints à ce synopsis</i></p>
POPULATION DE L'ETUDE	
CRITERES D'INCLUSION	<p>Critères d'inclusion au programme global :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résidant au sein de l'un des pays participant à l'étude • Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic • Nouvellement diagnostiqué avec un épendymome intracrânien ou spinal (quel que soit le grade mesuré selon la classification définie par l'OMS) incluant les variants : cellulaire, papillaire, myxopapillaire, à cellules claires, les épendymomes tancityque ou anaplasique • Patient acceptant de faire don au centre national de référence d'anatomo-pathologie d'un bloc de tissus tumoraux fixés au formol et inclus dans la paraffine (au minimum 20 sections de 5 µm sur lames chargées avec suffisamment de matériel interprétable et au moins dix curls de 10 µm en tube Eppendorf) • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la participation à l'étude proposée et acceptant de se conformer aux procédures du protocole ainsi qu'à la collection et aux transferts des données cliniques les concernant. • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la collection et le transfert des échantillons biologiques nécessaires à la confirmation de son diagnostic et à son suivi clinique • Affilié à un régime de sécurité social lorsque cela est requis dans le pays concerné ou bénéficiaire d'un tel régime. <p>Critères d'inclusion aux études ancillaires biologiques BIOMECA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la collection et le transfert des échantillons biologiques nécessaires à l'analyse des biomarqueurs de l'épendymome dans le cadre du projet ancillaire BIOMECA <p><i>Note : la collection et le transfert d'échantillons de tissus frais congelé, de liquide céphalo rachidien, de sang, destinés aux études ancillaires biologiques BIOMECA sont optionnels et ne conditionnent pas l'inclusion du patient dans le programme SIOP Ependymome II.</i></p>

	<p>Critères d'inclusion aux études interventionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic • Nouvellement diagnostiqué avec un épendymome de grade II et III selon la classification de l'OMS incluant les variants : cellulaire, papillaire, à cellules claires, les épendymomes tancityque ou anaplasique • Femme en âge de procréer non enceinte ou allaitante (test de grossesse négatif à l'entrée dans l'étude). • Hommes ou femmes en âge de procréer et acceptant l'utilisation d'un moyen de contraception efficace tel que défini dans la section 4.1.2.4 du protocole (Définition of highly effective methods of contraception) pendant toute la durée du traitement et 6 mois après la fin de celui-ci. • Patient et/ou leurs parents ou tuteurs légaux acceptant de respecter le calendrier des visites, le plan de traitement, les analyses de laboratoires et les procédures de l'étude. • Pas de radiothérapie antérieure • Pas de chimiothérapie antérieure (sauf stéroïdes pour strates II et 3) • Pas de maladie coexistente non liée au moment de l'entrée dans l'étude • Pas de signe d'infection • Fonction médullaire satisfaisante (cf. protocole) • Fonction hépatique satisfaisante (cf. protocole) • Fonction rénale satisfaisante (cf. protocole) • Pas de contre-indication à la radiothérapie et la chimiothérapie <p>Strate 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de 12 mois et plus au moment du diagnostic • Pas de résidus tumoraux mesurable d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude (cf. protocole) • Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging. <p>Strate 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de 12 mois et plus au moment de l'entrée dans l'étude • Présence de résidus mesurables et non opérables d'emblée d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude. (cf. protocole) • Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging <p>Strate 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de 12 mois au moment de l'entrée dans l'étude ou non éligible à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux
<p>Critères de non inclusion</p>	<p>Critères de non inclusion au programme global :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur autre qu'un épendymome • Diagnostic initial antérieur à la date d'ouverture de l'étude SIOE Ependymome II • Age \geq 22 ans • Patients présentant une épendymome de type Subépendymome ou épendymoblastome

Critères de non inclusion aux études interventionnelles:

- Tumeur d'une tout autre nature qu'un épendymome intracrânien
- Date du diagnostic initial antérieure à la date d'ouverture de l'étude SIOPEpendymome II
- Ependymome de grade I incluant les variants de types myxopapillaires et subépendymomes
- Tumeur primaire située au niveau de la moelle épinière
- Participant à un autre essai médicamenteux pour le traitement de l'épendymome
- Agé ≥ 22 ans au moment de l'inclusion
- Contre-indication à l'administration de l'un des IMP proposés (voir RCP en annexe 4 du protocole – ces RCPs sont celles sélectionnées pour l'évaluation de sécurité, soit celles du Royaume-Uni)
- Sous quelque autre traitement pouvant concurrencer l'activité anti-tumorale des traitements à l'étude
- Intolérance à la chimiothérapie
- Intolérance à l'hydratation par voie intraveineuse
- Mucosites, ulcère gastro-duodéal, maladie inflammatoire de l'intestin, ascite, ou épanchement pleural

Strates 1 et 2 :

- Enceinte ou allaitante
- Non éligibles à la radiothérapie
- Présentant toute autre condition médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique sévère ou anomalie biologique pouvant augmenter le risque associé à sa participation à l'étude, à l'administration des traitements à l'étude, ou pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude selon l'opinion de l'investigateur
- Imagerie reste RX malgré tout effort pour clarifier la conclusion IRM (voir protocole section 8.2.4 Définitions de tumeur résiduelle)

Strate 3:

- Atteinte rénale et /ou hépatique sévère et pré-existante,
- Antécédents familiaux d'épilepsie sévère
- Présence de maladie mitochondriale non diagnostiquée auparavant et détectée lors du dépistage réalisé dans le cadre de l'essai
- Taux d'ammonium sanguin $\geq 1,5$ fois la limite supérieure du taux normal
- Taux de lactate sanguin $\geq 1,5$ fois la limite supérieure du taux normal
- Présentant toute autre condition médicale aiguë ou chronique sévère ou anomalie biologique pouvant augmenter le risque associé à sa participation à l'étude, à l'administration des traitements à l'étude, ou pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude selon l'opinion de l'investigateur

TRAITEMENT(S) DE L'ETUDE		
TRAITEMENT(S) A L'ETUDE	<i>Strate 1 : VEC –CDDP versus Observation</i>	
	VEC+CDDP course	
	Semaine 1 Jours 1 - 3	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
	Semaine 4 Jour 22	CISPLATIN (CDDP): 80 mg/m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 6 Jours 36 - 38	J36: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J36-J38: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J36: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
	Semaine 9 Jour 57	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 11 Jours 71 - 73	J71: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J71-J73 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J71 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion), pendant 60 minutes.
	Semaine 14 Jour 92	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/ m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 16 Jours 106 - 108	J106: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J106-D108 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J106 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.

Strate 2 :

VEC	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 4 Jour 22	J22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 7 Jour 43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.

VEC+HD-MTX	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 3 Jour 15	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète
Semaine 4 Jour 22	J22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 6 Jour 36	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures. 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète
Semaine 7 Jour 43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 9 Jour 57	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures. 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète

Strate 3 :

CYCLE N°	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine et Carboplatine	J1	J57	J113	J169	J225	J281	J337
Vincristine et Methotrexate	J15	J 71	J127	J183	J239	J295	J351
Vincristine et Cyclophosphamide	J29	J 85	J141	J197	J253	J309	J365
Cisplatine 2 jours de perfusion en continu	J43-4	J99-100	J154-5	J211-2	J267-8	J323-4	J379-80
Valproate (pour le bras expérimental uniquement)	Dose initiale: 30 mg/kg/jour en deux doses équivalentes (15mg/Kg) pendant 2semaines Augmentation hebdomadaire de la dose de 40->50->60 mg /kg/jour en 2 doses équivalentes						
Evaluation Tumorale		**		**		**	

Dose (**)	Enfant de plus de 1 an Ou > 10 kg	Enfants âgés de 6 à 12 mois Ou ≤ 10 kg	Enfant de moins de 6 mois
Vincristine	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Carboplatine	550 mg/m ² x 1	412.5 mg/m ² x 1	275 mg/m ² x 1
Vincristine (Dose max. : 2mg)	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Methotrexate	8000 mg/m ² x 1	6000 mg/m ² x 1	4000 mg/m ² x 1
Acide folinique	[Voir recommandations du protocole. Pas de réduction de dose]		
Vincristine	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Cyclophosphamide	1500 mg/m ² x 1	1125 mg/m ² x 1	750 mg/m ² x 1
Mesna	[Voir recommandations du protocole]		

(**) pour les patients inclus dans la strate III :

- les patients âgés de 12 mois et plus recevront la dose complète de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.
- Les patients âgés de 6 à 11 mois recevront 75% de dose de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.
- Les patients de moins de 6 mois recevront 50% de dose de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.

INTERVENTION(S) DE L'ETUDE ET SUIVI
SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Cf. *Tableau des évaluations joint à ce synopsis*

COMITES DE L'ETUDE
Comité de surveillance

Un comité indépendant de surveillance des données et de sécurité sera mis en place avant le début de l'essai. Le comité sera constitué par le promoteur et sera composé de méthodologies, de statisticiens et d'experts internationaux en oncologie, en radiothérapie en neurochirurgie. Ce comité passera en revue chaque événement susceptible de modifier la balance bénéfique/risque. Une première réunion est prévue avant le début des inclusions. Des réunions supplémentaires pourront être organisées à tout moment en cas d'évènements indésirables graves ou à la demande de l'un des membres du comité.

	<p>Comité de pilotage</p> <p>Le comité de pilotage sera composé de représentants du promoteur (chef de projet et statisticien), du chef investigateur du programme et des représentants des investigateurs principaux, chercheurs impliqués dans l'étude. Des réunions par téléconférence seront programmées au moment opportun dès le début de l'essai. Des réunions supplémentaires peuvent être organisées à tout moment à la demande de tous les membres.</p> <p>Sur demande, il évaluera :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les amendements potentiels • le plan d'analyse statistique • Les résultats des analyses de sécurité intermédiaires • la poursuite de l'étude et la possibilité de recruter des patients supplémentaires (augmentation de la taille de l'échantillon) dans le cas d'un grand nombre de patients non évaluable avant l'évaluation du critère d'évaluation primaire. <p>Le comité de pilotage est également habilité à proposer l'ouverture ou non de centres supplémentaires.</p> <p>Il sera régulièrement informé de la courbe d'inclusion dans différentes strates et de tous problèmes de l'inclusion et de tous les problèmes inhérents à la conduite des différentes strates.</p> <p>Régulièrement, le Comité de pilotage examinera les données de sécurité : tous les événements indésirables de grades ≥ 3 événements et les événements critiques seront revus</p> <p>Sur la base des résultats observés, une mise à jour rétrospective des données OS et PFS peut être demandé par le comité de pilotage de la durée de l'étude et au-delà.</p> <p>Comité de relecture</p> <p>Le comité de relecture centralisée, composé de radiologues indépendants, passera en revue chaque évaluation tumorale radiologique de l'inclusion du patient jusqu'à la fin du traitement tel que défini dans le programme des évaluations de chaque strates.</p>
<p>ETUDES ANCILLAIRES</p>	<p><u>Etude Biologique</u></p> <p>Cette partie du programme sera organisée par le consortium BIOMECA "Biomarkers of Ependymomas in Children and Adolescents (BIOMECA)" à travers une collaboration dont le but est d'identifier les bio marqueurs informatifs et pronostics pour l'évaluation de la maladie et la prédiction de la réponse au traitement. Cette initiative hautement prioritaire est un élément essentiel du programme global SIOP Ependymoma II pour l'amélioration des traitements de l'épendymome.</p> <p><u>Objectifs exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tester l'hypothèse que certains événements moléculaires clés sont prédictifs de l'expression clinique des épendymomes, • Evaluer prospectivement les gènes 1q, Tenascin C, NELL2, LAMA 2, RELA-fusion et les sous-groupes moléculaires (par méthylation) comme bio marqueurs pronostiques et prédictifs de l'épendymome. • Valider les biomarqueurs connus de l'Ependymome, • Identifier et évaluer de nouveaux marqueurs du comportement clinique et biologique de l'épendymome (localisation, chimiorésistance, invasion, métastases), • Fournir un nouveau schéma de gradation des épendymomes basé sur des critères immunohistochimique et/ou des critères biologiques potentiellement utilisables lors

- du diagnostic initial des épendymomes,
- Valider et comparer des techniques d'identification et d'évaluation des biomarqueurs en vue de futures stratifications de patients,
 - Sélectionner les biomarqueurs les plus pertinents comme facteurs pronostiques signatures des épendymomes.

CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Programme global

Le taux de résection complète et le taux de recours à une chirurgie de seconde intention seront analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Une mise à jour des données de survie globale et de survie sans progression pourra être réalisée sur demande du comité de pilotage après la fin de l'étude.

Strate 1

Stratification de la randomisation

La randomisation sera stratifiée sur les 3 critères suivants :

- Localisation (supra ou infratentorielle)
- Grade (classique ou anaplasique)
- Age (âgés de moins de 3 ans ou plus de 3 ans au moment du diagnostic)

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. La survie sans progression sera mesurée de la date de randomisation à la date d'évènement défini par la première progression documentée ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans évènement au moment de la clôture du recueil des données seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale. La SSP sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite dans chacun des 2 bras en termes de taux à 5 ans et intervalles de confiances associés. Un test du Log-Rank sera utilisé pour comparer la distribution de la SSP entre les 2 bras.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Deux analyses intermédiaires sont prévues au cours de l'étude, après observation de 37 évènements (au total) pour la 1^{ère} et après observation de 74 évènements pour la seconde. A chaque analyse, le comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'efficacité et de tolérance de l'étude, afin de vérifier tout au long de l'étude que le ratio bénéfice/risque reste favorable. Pour l'aider dans sa prise de décision, le comité de surveillance aura la possibilité de se référer à une règle d'arrêt de l'essai pour inefficacité, préétablie à titre purement indicatif. Cette règle est basée sur une méthodologie statistique utilisant une « fonction de dépense du risque beta » (beta spending function) (Lan et DeMets, 1983) qui permet de contrôler la « dépense » du risque de 2^{ème} espèce au cours des analyses successives de manière à obtenir en fin d'étude la puissance qui a initialement été définie (le risque de première espèce α n'étant par ailleurs pas affecté par la mise en place de cette règle d'arrêt pour inefficacité). La règle d'arrêt sera présentée plus en détails dans le protocole.

Strate 2

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. Le taux de réponse objective sera présenté dans chacun des bras avec les intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés, et également décrit en termes d'Odds ratio et intervalle de confiance associé. Le nombre de réponses objectives sera comptabilisé dans chacun des bras et la différence correspondante entre les bras (D) sera calculée. Sous l'hypothèse de 30 patients par bras, le design proposé recommandera d'identifier le méthotrexate comme cliniquement intéressant si $D \geq 2$ en faveur du bras méthotrexate, avec la puissance et le risque alpha mentionnés ci-dessus. Le protocole présentera plus en détails les caractéristiques opérationnelles du design, à savoir la puissance et le risque alpha en fonction du nombre de patients randomisés par bras et du seuil choisi pour D permettant de juger le méthotrexate comme cliniquement intéressant.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Un comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'activité et de tolérance de l'étude annuellement. Aucune règle d'arrêt formelle n'a été mise en place. Toutefois, le comité pourra être guidé dans sa prise de décision par des critères statistiques indicatifs (détail dans le protocole) pour juger de l'efficacité du méthotrexate et de la tolérance de la radiothérapie par boost.

Strate 3

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. La survie sans progression sera mesurée de la date de randomisation à la date d'évènement défini par la première progression documentée ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans évènement au moment de la clôture du recueil des données seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale. La SSR sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite dans chacun des 2 bras en termes de taux à 5 ans et intervalles de confiances associés. Un test du Log-Rank sera utilisé pour comparer la distribution de la SSR entre les 2 bras, à un seuil alpha unilatéral de 25%.

Des méthodes bayésiennes seront également utilisées pour aider à l'interprétation de l'effet du traitement.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Un comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'activité et de tolérance de l'étude annuellement. Aucune règle d'arrêt formelle n'a été mise en place, cependant le comité pourra être guidé dans sa prise de décision par des critères statistiques indicatifs pour juger de l'activité de l'addition du valproate à la chimiothérapie.

E.8 : Essai PNET 5 MB



SYNOPSIS – PROTOCOLE N° IC 2012-07

Titre du projet : Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque (PNET 5 MB- LR) ou de risque moyen (PNET 5 MB-SR).

PNET 5 MB

L'étude PNET 5 MB concerne les enfants atteints de médulloblastome de risque standard (catégorie de patients définie selon les critères de risque classiquement utilisés internationalement jusqu'à présent, y compris lors de la dernière étude européenne de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) HIT-SIOP PNET 4). L'utilisation des facteurs de risque biologique permet aujourd'hui d'adapter l'intensité du traitement et le type d'essai clinique proposé : l'activation de la voie WNT, (reflétée par l'étude du statut de la β -caténine dans les cellules tumorales) et l'âge du patient (on ne tient compte de la voie d'activation que chez les enfants de moins de 16 ans), seront les critères distinguant les patients inclus dans l'étude PNET 5 MB-LR de ceux inclus dans l'étude PNET 5 MB-SR. Les évaluations diagnostiques initiales (imagerie, stadage, histologie et biologie tumorale) sont identiques dans les deux études.

Synopsis – PNET MB – LR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB–LR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
PROMOTEUR	Allemagne : université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase II, concernant les patients âgés de 5 à 16 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> confirmer que le taux de survie sans évènement (EFS) à 3 ans chez les enfants et adolescents atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque reste supérieur à 80% après traitement par une irradiation crâniospinale à la dose réduite de 18 Gy, avec surimpression locale, sans chimiothérapie concomitante, suivie d'une chimiothérapie d'entretien d'intensité réduite. <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> évaluer le taux de survie globale (OS) et le pattern de rechute dans ce groupe de patients étudier les effets tardifs de cette approche thérapeutique, en se focalisant sur l'état de santé (HUI) (« Health Utilities Index ») et la qualité de la survie, incluant des évaluations simplifiées et standardisées sur le plan neuropsychologique, endocrinien et de l'audition dans l'étude biologique, évaluer de façon prospective un panel d'anomalies tumorales dans les domaines des voies de signalisation et de marqueurs moléculaires anormaux, en utilisant des outils immuno-histochimiques (IHC), des analyses d'expression d'ARN, des analyses d'ADN et en cherchant à savoir si ces marqueurs biologiques sont corrélés avec l'évolution de la maladie dans ce groupe de patients.
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion annuel attendu en Europe est de 10 à 12 patients. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 60 patients pourront être inclus dans cette

<p>POPULATION DE L'ETUDE</p>	<p>étude.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>a) Age au diagnostic supérieur à 5 ans et inférieur à 16 ans. On considère que la date de chirurgie d'exérèse correspond à la date du diagnostic</p> <p>b) Médulloblastome histologiquement prouvé, y compris les variants suivants, selon la classification OMS (2007) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • médulloblastome classique, • médulloblastome nodulaire / desmoplasique <p>c) Pas d'amplification de CMYC ou NMYC</p> <p>d) Médulloblastome de risque standard défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exérèse totale ou subtotale avec une surface de résidu maximale de 1,5 cm² (en coupe axiale où le résidu est le plus important) sur l'imagerie post-opératoire précoce (en principe IRM plutôt que TDM) en relecture centralisée • pas de métastases dans le SNC en IRM en relecture centralisée • pas d'atteinte extra-névraxique clinique patente <p>Les patients ré-opérés d'emblée pour un reliquat et ayant finalement un résidu d'une surface <1,5 cm² seront éligibles si la réintervention est effectuée dans les deux semaines de la première exérèse et si le délai pour débiter la radiothérapie peut être respecté</p> <p>e) Pas de cellule tumorale à l'examen cytologique du produit de cyto centrifugation du LCR prélevé par ponction lombaire en post-opératoire. Envoi d'un tube de sang (obligatoire) et du LCR (recommandé)</p> <p>f) Profil biologique de bas risque défini par l'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par la présence de (i) la mutation somatique de la β-caténine (obligatoire), ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une mutation de la β-caténine, ou (iii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie associée monosomie 6 en CGH array (optionnel).</p> <p>g) Pas d'autre traitement antérieur pour le médulloblastome que la prise en charge chirurgicale</p> <p>h) Début de la radiothérapie en principe dans les 28 jours post-opératoire (accepté jusqu'à J40)</p> <p>i) Vérification de la conformité des critères d'éligibilité. Les patients doivent être inclus dans les 28 jours suivants la première chirurgie (35 jours en cas de deuxième chirurgie). L'inclusion des patients n'est pas possible au-delà 40 jours après la chirurgie ou après le début de la radiothérapie.</p> <p>j) Signes vitaux (Température, FC, TA, FR) dans les normes pour l'âge</p> <p>k) CTC grades < 2 pour les fonctions hépatiques, rénales et hématologiques et auditives (oreille interne)</p> <p>l) Pas de déficit auditif significatif (tympánogramme normal ; audiométrie ne montrant pas de déficit ≥ 20dB à 1-3 kHz)</p> <p>m) Pas de contre-indication médicale à la chimiothérapie ni la radiothérapie telle que certains syndromes prédisposant aux cassures de brins d'ADN (Fanconi, Nijmwegen) ou autres raisons ;</p> <p>n) Pas de contexte évocateurs de syndromes de Turcot et Li Fraumeni.</p> <p>o) Consentement écrit des parents/titulaires de l'autorité parentale et non opposition des patients, y compris pour les études biologiques</p> <p>p) Approbation du CPP, y compris pour les études biologiques</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <p>a) L'un des critères d'inclusion fait défaut</p> <p>b) PNET supra-tentorielles ou du tronc cérébral</p> <p>c) Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique</p> <p>d) Médulloepithéliome, épendymoblastome</p>
----------------------------------	---

	<p>e) Médulloblastome à grandes cellules/anaplasique en relecture centralisée</p> <p>f) Profil biologique défavorable défini par l'amplification de MYCC ou MYCN ou par le statut du sous-groupe WNT</p> <p>g) Médulloblastome métastatique (sur l'IRM CS et/ou la détection de cellules tumorales lors de l'analyse du LCR prélevé par PL en post-opératoire)</p> <p>h) Patient préalablement traité pour une tumeur cérébrale ou tout type de tumeur maligne</p> <p>i) Maladies cassantes</p> <p>j) Patientes enceintes</p> <p>k) Patientes sexuellement actives sans contraception fiable</p> <p>l) Patients ne pouvant être suivis régulièrement pour des raisons psychosociales, familiales ou géographiques</p> <p>m) Patients chez qui l'on peut s'attendre à une mauvaise compliance aux règles de prise en charge de la toxicité</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans.</p> <p>Durée de traitement : 39 semaines.</p> <p>Durée de suivi : 3 ans.</p> <p>Durée totale de l'étude : 9 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie pour les patients de faible risque avec une tumeur localisée de type WNT :</u></p> <p>Cerveau : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1,80 Gy</p> <p>Canal rachidien : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Surimpression au niveau de la tumeur primitive : 36 Gy en 20 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Dose totale sur le site primitif : 54 Gy en 30 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p><u>Chimiothérapie :</u></p> <p>La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie.</p> <p>6 cycles alternant Cure A et Cure B.</p> <p>Cure A : (cures 1, 3, 5) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15.</p> <p>Cure B : (cures 2, 4, 6) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1.</p> <p>Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines pour une durée totale de 27 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>Survie sans événement</p> <p>Survie globale</p> <p>Pattern de rechute</p> <p>Effets tardifs des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonctions endocrines • Audition • Etat neurologique • Etat de santé, cognition, comportement <p>Pertinence des facteurs de risque biologique</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Essai non randomisé, prospectif, multicentrique.</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie sans événement à 3 ans. La survie sans événement sera estimée à partir de la date de la première intervention chirurgicale. Seront considérés comme des événements toute progression ou rechute, toute survenue d'un second cancer et tout décès.</p> <p>L'objectif de l'étude est d'atteindre un taux à trois ans supérieur à 80%.</p> <p>Les résultats seront analysés selon un plan de Fleming multi-étapes modifié, de façon à ne pouvoir arrêter précocement l'essai que si l'on observe un nombre trop élevé d'événements. Soixante patients doivent être inclus dans l'essai.</p> <p>Deux analyses intermédiaires seront réalisées avant l'analyse finale. Les trois analyses sont prévues lorsque 20 puis 40 et enfin 60 patients seront inclus et</p>

	<p>suivis pendant au moins 36 mois. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p> <p>Les calculs des frontières ont été faits en considérant une survie sans événement à 36 mois inférieure ou égale à 80% comme non intéressante (hypothèse nulle), et en contrôlant la puissance, de façon à mettre en évidence dans 88% des cas une survie sans événement à 36 mois égale ou supérieure à 91%. Le risque α d'accepter à tort le protocole est limité à 11%.</p> <p>Le taux observé de survie sans événement à 36 mois sera calculé comme un taux brut, quand tous les patients analysés auront été suivis au moins 36 mois. Lors de ces analyses, si tous les patients étudiés n'ont pas le suivi minimum de 36 mois nécessaire, alors la survie sans événement sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée à la frontière basse correspondante de Fleming.</p>
--	---

Synopsis – PNET MB – SR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB–SR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen
PROMOTEUR	Allemagne : Université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : Stefan RUTKOWSKI Pour la France : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase III, concernant les patients âgés de 5 à 22 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tester si la survie sans événement des enfants et adolescents traités pour un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de risque moyen diffère chez les patients recevant du carboplatine pendant l'irradiation et chez les patients n'en recevant pas (le traitement comprenant une irradiation craniospinale à 23,4 Gy, une surimpression locale de 30,6 Gy suivie d'une chimiothérapie d'entretien) <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • voir PNET 5 MB-SR • analyse comparative entre les deux bras de traitement en ce qui concerne la survie globale, le contrôle tumoral local / pattern de rechute et les effets tardifs des traitements • évaluer la faisabilité du traitement par carboplatine pendant l'irradiation
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion prévu est de 50 patients par an en Europe. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 300 patients pourront être inclus dans l'étude.
POPULATION DE L'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR, sauf:</p> <p>f) Profil biologique de risque moyen défini par l'absence d'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par (i) l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire), associée à une absence de mutation de la β-caténine (obligatoire) et à une monosomie 6 en CGH array (optionnel) ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une absence de mutation de la β-caténine et à une monosomie 6, ou (iii) monosomie 6 en l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie ou de mutation de la β-caténine.</p>

	<p>Les patients de plus de 16 ans qui présentent un médulloblastome avec activation de la voie WNT seront éligibles pour cette étude.</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans. Durée de traitement : 48 semaines. Durée de suivi : 4 ans. Durée totale de l'étude : 10 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie :</u> Voir PNET 5 MB-LR avec ou sans carboplatine 35 mg/m² /jour, 5 jours/semaine.</p> <p><u>Chimiothérapie :</u> La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie 8 cycles alternant Cure A et Cure B. Cure A : (cures 1, 3, 5, 7) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15. Cure B : (cures 2, 4, 6, 8) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1. Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines, pour une durée totale de 36 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>voir PNET 5 MB-LR + Etude de la faisabilité du traitement par Carboplatine concomitant à la radiothérapie craniospinale</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Le critère de jugement principal est la survie sans événement. L'objectif de l'essai est la comparaison de la survie sans événement chez les patients traités par radiothérapie et 8 cycles de chimiothérapie d'entretien avec et sans carboplatine pendant la radiothérapie. L'administration de carboplatine durant la radiothérapie modifie-t-elle la distribution des temps de survie sans événement ? Hypothèse nulle : La distribution des temps de survie sans événement ne diffère pas chez les patients recevant ou ne recevant pas de la chimiothérapie par carboplatine pendant la radiothérapie.</p> <p>Cette hypothèse sera testée par un test du log-rank bilatéral. Pour des raisons descriptives, seront donnés pour les deux bras les courbes de survie sans événement selon Kaplan-Meier, les quartiles de survie sans événement avec les intervalles de confiance à 95%, et les taux de survie sans événement à 1, 3 et 5 ans.</p> <p>Pour calculer le nombre de patients à inclure, on fait l'hypothèse d'une survie sans événement à 3 ans de 75% chez les patients dans le bras de référence, et d'une amélioration de 10%, chez les patients traités par carboplatine durant la radiothérapie, soit une survie sans événement de 85%. Pour un risque de première espèce de 5%, 6 ans d'inclusion et un suivi de 4 ans, il faut inclure dans l'essai 299 patients, afin d'observer 105 événements dans l'ensemble des deux bras, et garantir une puissance de 80%, par une analyse séquentielle groupée à 3 étapes selon Wang et Tsiatis, avec un paramètre de forme de frontière $\Delta = 0.37$ quand on utilise un test du logrank. Cela correspond à un rythme d'inclusion de 50 patients par an.</p> <p>Trois analyses du critère de jugement principal sont prévues, à moins que l'essai ne soit arrêté avant. L'essai sera terminé, après une analyse intermédiaire, si l'on peut déjà répondre à l'objectif principal lors de cette analyse intermédiaire. Après chaque analyse intermédiaire, le nombre de</p>



Ensemble, prenons
le cancer de vitesse.

	<p>sujets nécessaire peut être recalculé, en fonction des données observées. La période d'inclusion, la durée d'observation, le moment de la deuxième analyse intermédiaire et de l'analyse finale (nombre d'événements nécessaires), entre autres, peuvent alors être adaptés. Si le plan séquentiel à trois étapes de Wang et Tsiatis, décrit ci-dessus, n'est pas modifié, la première analyse intermédiaire aura lieu après l'observation de 21 événements, la deuxième analyse intermédiaire après l'observation de 42 événements et l'analyse finale après l'observation de 105 événements. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p>
--	--

E.9 : ESSAI TOTEM

SYNOPSIS

EudraCT Number	2008-001436-12
Clinical Study	ITCC-013-TOTEM2
Title	Phase 2 single-arm studies of Temozolomide in combination with Topotecan in refractory or relapsing neuroblastoma and other paediatric solid tumours
Study cohorts	5 study cohorts: <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma - Brain tumours - Medulloblastoma - PNET - Miscellaneous other solid tumours
Sponsor	Institut Gustave Roussy, Villejuif
Principal Investigators	Neuroblastoma: Dr H. Rubie - Toulouse Brain tumours: Riccardo Riccardi - Roma Miscellaneous other solid tumours: Huib Caron-Amsterdam
Study centers	23 centres in Austria, France, Italy, The Netherlands, Spain.
Objectives	Primary: To assess the response rate of Temozolomide in combination with Topotecan in patients with relapsed or refractory neuroblastoma and in patients with medulloblastoma or PNET, and to describe response in patients with relapsed or refractory miscellaneous brain tumours and in patients with relapsed or refractory other solid tumours Secondary: <ul style="list-style-type: none"> - To determine duration of response, time to progressive disease, time to treatment failure and overall survival - To assess adverse events and toxicity profile of the combination - To evaluate MGMT expression on archived tumour material and correlate with response.
Study Design	Prospective, non randomized, phase II trial
Number of patients	Up to 134 evaluable patients will be enrolled <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma cohort: Up to 36 evaluable patients - Brain tumours: 30 evaluable patients - Medulloblastoma : 19 evaluable patients - PNET : up to 19 patients - Miscellaneous other solid tumours: 30 evaluable patients. To be sure to have 134 evaluable patients, 2 additional patients will be included in each cohort.
Diagnosis and criteria for inclusion	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Histologically or cytologically confirmed neuroblastoma, brain tumours, or other solid tumours (at diagnosis, no additional biopsy needs to be performed for the purpose of the study) - Relapsed or refractory tumours in which correct standard treatment approaches have failed or tumours with no known conventional therapy - No more than 2 lines of prior chemotherapy (monoclonal antibody therapies, e.g. IGF1R, are not considered as lines of treatment) - Measurable primary and/or metastatic disease on CT/MRI: at least one bi-dimensionally measurable lesion For patients with neuroblastoma, measurable disease on CT/MRI with at least one bi-dimensionally measurable lesion or at least 4 spots on

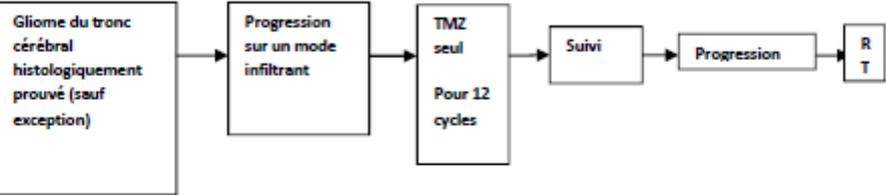
	<p>MIBG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age at inclusion: 6 months to ≤ 20 years - Lansky play score $\geq 70\%$ or ECOG performance status ≤ 1 - Life expectancy ≥ 3 months - Adequate organ function: <ul style="list-style-type: none"> Adequate haematological function: haemoglobin ≥ 80 g/L, neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$; in case of bone marrow disease: neutrophils $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 75 \times 10^9/L$; Adequate renal function: normal creatinine related to patient's age: <ul style="list-style-type: none"> 0 – 1 year: $\leq 40 \mu\text{mol/L}$ 1 – 15 years: $\leq 65 \mu\text{mol/L}$ 15 – 20 years: $\leq 110 \mu\text{mol/L}$ Adequate hepatic function: bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (AST, ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ in case of liver metastases) - Wash out of 4 weeks in case of prior chemotherapy, 6 weeks if treatment included nitrosoureas, 2 weeks in case of vincristine or retinoic acid alone; 6 weeks in case of prior radiotherapy (except palliative radiotherapy on non measurable lesions). Patients must have recovered from the acute toxic effects of all prior therapy before enrolment into the study - Patients previously treated with only one of the 2 drugs or none are eligible - Able to comply with scheduled follow-up and with management of toxicity - All patients with reproductive potential must practice an effective method of birth control while on study. Female patients aged > 12 years must have a negative pregnancy test within 7 days before study treatment - Written informed consent from patient, parents or legal guardian. <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concurrent administration of any other anti-tumour therapy - Serious concomitant systemic disorder (for example, active infection including HIV or cardiac disease) that in the opinion of the investigator, would compromise the patient's ability to complete the study - History of allergic reaction to the compounds or their solvents - History of allergic reaction to Dacarbazine (DITC) - Galactosemia, Glucose-galactose malabsorption or lactase deficiency - Pregnant or breast feeding young women - Presence of symptomatic brain metastases in patients with solid non-CNS tumours.
<p>Treatment, dose and mode of administration</p>	<p>Temozolomide will be administered per os at 150 mg/m^2, followed 1 hour later by Topotecan at 0.75 mg/m^2 as an intravenous infusion over 30 min, during 5 consecutive days.</p> <p>1 cycle is defined as a 28-day period.</p> <p>Dose reductions and/or administration delays will be performed in case of severe haematological or organ toxicities. Routine use of Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF) is not permitted during this study except for patient who presents a severe infection while neutropenic.</p> <p>Pneumocystis Carinii Pneumonia prophylaxis is recommended, as well as premedication with anti-emetics (Setrons) during the 5 days of chemotherapy.</p>
<p>Duration of treatment</p>	<p>Maximum planned treatment duration will be 12 cycles, i.e. 12 months of treatment.</p>
<p>Criteria for evaluation</p>	<p>Efficacy:</p> <p>The main efficacy criterion is tumour response after 2 cycles = 8 weeks of therapy.</p>

	<p>The same radiological method should be used for evaluation at study entry and for response evaluations.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma: CT scan, MRI, MIBG scan. Recommended: bone marrow aspirations and biopsies. - Brain tumours: MRI <p>Optional: Functional MRI, Thallium scintigraphy, and Methionine PET scan</p> <ul style="list-style-type: none"> - Other solid tumours: CT, MRI <p>Optional: Scintigraphy, glucose PET-scan, Bone Marrow aspirates and biopsies.</p> <p>The primary endpoint for efficacy is the percentage of patients achieving complete or partial response, after having received 2 cycles of Temozolomide - Topotecan (8 weeks). Any CR and PR should be confirmed 4-6 weeks later with the same radiological method.</p> <p>For neuroblastoma cohort, tumour response will be assessed using the revised International Neuroblastoma Response Criteria completed with MIBG scoring. For other tumours, tumour response will be assessed according to WHO criteria. Efficacy will be assessed separately in the 5 cohorts.</p> <p>An external response review committee will review all the observations to validate responses and failures. Continuing response/stable disease should be confirmed every 2 cycles (2 months) until tumour progression or study discontinuation. Further follow up will be performed every 3-4 months.</p> <p>The secondary efficacy variables are the duration of response, the time to treatment failure, the time to progressive disease and the overall survival. Tumour response (complete or partial) that occurred after the evaluation of 2 cycles will be considered for the final analysis.</p> <p>Safety: Safety profile will be evaluated. Clinical and laboratory toxicities/symptomatology will be graded according to NCI-Common toxicity criteria AE v3.0. The adverse events which are not reported in the NCI-Common toxicity criteria will be graded as mild, moderate, severe, life-threatening.</p>
<p>Statistical considerations</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma cohort: Two-stage Simon minimax design ($p_0 = 20\%$, $p_1 = 40\%$, $\alpha = 10\%$, $\beta = 10\%$), 19 patients will be included in the first stage, and if at least 4 responses are confirmed, 17 additional patients will be included in the second stage. Total up to 36 evaluable patients. Conclusion of efficacy will be made if > 10 responses/36 patients are observed. - Medulloblastoma cohort: Fleming one stage design ($p_0 = 20\%$, $p_1 = 50\%$, $\alpha = 10\%$, $\beta = 10\%$), 19 evaluable patients will be included. If at least 7 responses are observed, it will be concluded that the combination is interesting. - PNET cohort: no sample size calculation was performed due to the rarity of the disease. If among 10 evaluable enrolled patients 5 responses are observed, we will conclude that the response rate is greater than $p_0 = 20\%$ with $p\text{-value} = 0.033$. - Miscellaneous other solid tumours and brain tumours cohorts: There is no hypothesis testing. The anti tumour activity will be assessed by describing the responses seen in each tumour type. Thirty patients will be enrolled in each cohort.
<p>Post study Follow-up</p>	<p>Every 3-4 months up to death or study cut-off.</p>
<p>Study timetable</p>	<p>Planned recruitment period: 45 months Treatment duration per patient: 12 months Follow up period: 12 months Planned study duration: 57 months.</p>

E.10 : Essai TEMOTRAD

Titre complet	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne par témozolomide 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-DONAHEY 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 témozolomide à la récurrence.
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"> - Réponse radiologique et clinique au témozolomide selon les critères RANO - Survie sans progression (PFS) basée sur le temps écoulé entre le début de la chimiothérapie et la progression nécessitant un traitement par radiothérapie 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"> - Obtenir un diagnostic histologique de certitude et éviter les erreurs de diagnostic - Identifier des biomarqueurs de la pathologie et mieux en comprendre l'oncogénèse. - Approfondir les connaissances radiologiques et moléculaires de ces tumeurs Critères d'évaluation secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Profil histologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil radiologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par IRM standard et multimodale - Profil métabolique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA au moment du diagnostic puis après chimiothérapie - Survie globale - Qualité de vie (EORTC QLC-C30 avec BCM-20) - Vitesse de croissance tumorale avant traitement, depuis l'IRM initiale jusqu'à la dernière IRM pré-traitement en séquence sagittale cube FLAIR - Vitesse de croissance tumorale durant la chimiothérapie puis lors du suivi post chimiothérapie en séquence sagittale cube FLAIR - Tolérance au témozolomide
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"> - Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus - Index de Karnofsky ≥ 50 - Lésion ne prenant pas le contraste à l'IRM - 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. - Progression clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant mais non menaçant, nécessitant un traitement antitumoral - Neutrophiles $> 1,5 \times 10^9/L$ - Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ - Bilirubine totale $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale - ASAT et ALAT $< 2,5$ fois la limite supérieure de la normale - Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer - Test de grossesse négatif (β-HCG sanguin) pour les femmes en âge de procréer - Consentement éclairé signé - Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocytome pilocytique - Ependymome - 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 - Prise de contraste en IRM - 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 - Traitement antérieur de la lésion par radiothérapie et/ou chimiothérapie - Contre-indication systémique au Témzolomide - Contre-indication à l'IRM - Insuffisance rénale sévère - Contre-indication au TEP TDM - Pathologie grave concomitante non équilibrée risquant d'interférer avec le suivi - 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) - Grossesse ou allaitement - Difficulté prédictible pour le suivi - Patient sous mesures de protection juridique
Traitement(s) à l'essai	Témzolomide à la dose de 150 à 200 mg/m ² /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 ¹⁸ F-DOPA à la fin de la chimiothérapie

<p>Déroulement pratique</p>	<p>1/ Dans le cadre de la démarche diagnostique avant l'inclusion dans le protocole (soin courant) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preuve histologique de gliome infiltrant du tronc cérébral - Progression sur un mode infiltrant - TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA <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 ¹⁸F-DOPA, et de l'histologie</p> <p>4/ Confirmation de l'inclusion dans l'étude</p> <p>5/ Témolozomide pendant 12 mois (12 cycles) IRM multimodale tous les 2 mois</p> <p>6/ TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA à la fin du traitement par Témolozomide</p> <p>7/ Suivi post chimiothérapie</p> <p>8/ Progression</p> <p>9/ Sortie d'étude puis radiothérapie</p> <div data-bbox="443 1010 1329 1205" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">  <pre> graph LR A[Gliome du tronc cérébral histologiquement prouvé (sauf exception)] --> B[Progression sur un mode infiltrant] B --> C[TMZ seul Pour 12 cycles] C --> D[Suivi] D --> E[Progression] E --> F[R T] </pre> </div>
<p>Nombre de sujets</p>	<p>40</p>
<p>Nombre de centres</p>	<p>17 centres</p>
<p>Durée de la recherche</p>	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'inclusion : 32 mois - durée de participation (traitement + suivi) : de 15 à 48 mois - durée totale : 4 ans
<p>Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois</p>	<p>0.5 à 1 patient/centre/mois</p>

