

Titre	Étude de phase III à répartition aléatoire comparant le sélumétinib au carboplatine/à la vincristine dans les gliomes de bas grade associés à la neurofibromatose de type 1 (NF1), récemment diagnostiqués ou non traités auparavant
Protocole ID	COG-ACNS1831
ClinicalTrials.gov ID	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03871257">NCT03871257</a>
Type(s) de cancer	Cerveau (SNC)
Phase	Phase III
Type étude	Clinique
Médicament	Selumetinib versus Carboplatine/Vincristine
Institution	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINTE-JUSTINE
Ville	
Investigateur principal	Dr Sébastien Perreault
Coordonnateur	Linda Hershon 514-345-4931 poste 5899
Statut	Actif en recrutement
But étude	<p>Cet essai de phase III étudie si le sélumétinib fonctionne aussi bien que le traitement standard à base de carboplatine/vincristine (CV) pour les sujets atteints d'un gliome de bas grade (GBG) associé à une neurofibromatose de type 1 (NF1), et pour déterminer si le sélumétinib est meilleur que le traitement à base de CV pour améliorer la vision chez les sujets atteints d'un GBG de la voie optique (nerfs de la vision). Le sélumétinib est un médicament qui agit en bloquant certaines enzymes dont les cellules tumorales du gliome de bas grade ont besoin pour leur croissance. Cela a pour conséquence de tuer les cellules tumorales. Les médicaments utilisés en chimiothérapie, comme le carboplatine et la vincristine, agissent de différentes manières pour arrêter la croissance des cellules tumorales, soit en tuant les cellules, soit en les empêchant de se diviser ou de se propager. On ne sait pas encore si le sélumétinib est plus efficace pour traiter les patients atteints d'un gliome de bas grade associé à une NF1 que le traitement standard à base de carboplatine et de vincristine.</p>
Critères d'éligibilité	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les patients doivent avoir une surface corporelle (SC) <math>\geq 0,5 \text{ m}^2</math> lors de l'inscription.</li><li>• Les patients doivent être atteints d'une neurofibromatose de type 1 (NF1) selon des critères cliniques et/ou des analyses génétiques germinales.</li><li>• Les patients doivent être atteints d'un GBG associé à la NF1 récemment diagnostiqué ou diagnostiqué précédemment, qui n'a pas été traité par une autre modalité que la chirurgie.</li><li>• Pour les patients atteints d'un gliome des voies optiques :<ul style="list-style-type: none"><li>• Les patients auxquels un gliome des voies optiques a été récemment diagnostiqué sont admissibles s'ils présentent des symptômes neurologiques (y compris un dysfonctionnement visuel, tel que défini ci-dessous) ou d'autres résultats d'examen associés à la tumeur.</li><li>• Les patients atteints d'un gliome des voies optiques diagnostiqué précédemment sont admissibles s'ils présentent des symptômes neurologiques nouveaux ou aggravés (y compris un dysfonctionnement visuel, tel que défini ci-dessous) ou une croissance tumorale.</li></ul></li><li>• Pour les gliomes des voies optiques récemment diagnostiqués et les gliomes des voies optiques diagnostiqués précédemment, le patient peut être admissible, qu'il présente ou non une croissance tumorale ou d'autres symptômes ou aggravations neurologiques, s'il répond à au moins un des critères visuels suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>• Aggravation sur le plan visuel, définie comme une détérioration de l'acuité visuelle (AV) ou des champs visuels (CV) documentée au cours de l'année écoulée (par examen ou antécédents); OU</li><li>• Dysfonctionnement visuel important (défini comme une AV inférieure à la normale pour l'âge de 0,6 logMAR [20/80, 6/24 ou 2,5/10] ou plus dans un œil ou dans les deux yeux).</li></ul></li><li>• Pour les patients atteints d'un GBG localisé ailleurs (c'est-à-dire, autre qu'un gliome des voies</li></ul>

optiques) :

- Les patients atteints d'un GBG récemment diagnostiqué sont admissibles s'ils présentent des symptômes neurologiques ou d'autres résultats d'examen associés à la tumeur.
- REMARQUE : les patients auxquels un GBG a été récemment diagnostiqué, sans résultats d'examen ou symptômes neurologiques associés, ne sont pas admissibles.
- Les patients atteints d'un GBG diagnostiqué précédemment sont admissibles s'ils présentent des symptômes neurologiques nouveaux ou aggravés, ou une croissance tumorale.
- Bien que cela ne soit pas obligatoire, si une biopsie/résection tumorale est effectuée, les histologies admissibles comprendront toutes les tumeurs considérées comme un GBG ou un astrocytome de bas grade (grade I et II de l'Organisation mondiale de la Santé [OMS]) selon la 5e édition de la classification de l'OMS des tumeurs du système nerveux central (SNC), à l'exception de l'astrocytome subépendymaire à cellules géantes.
- Les patients doivent présenter une tumeur mesurable en deux dimensions  $\geq 1 \text{ cm}^2$ .
- Les patients présentant une maladie métastatique ou plusieurs GBG primaires indépendants peuvent participer à l'étude.
- Clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire (DFG) par méthode radio-isotopique  $\geq 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  OU taux de créatinine sérique en fonction de l'âge/du sexe comme suit (au cours des 7 jours précédant l'inscription) :
- Âge; taux de créatinine sérique maximal (en mg/dL)
- 2 à < 6 ans; 0,8 (garçon) et 0,8 (fille)
- 6 à < 10 ans; 1 (garçon) et 1 (fille)
- 10 à < 13 ans; 1,2 (garçon) et 1,2 (fille)
- 13 à < 16 ans; 1,5 (garçon) et 1,4 (fille)
- 16 ans ou plus; 1,7 (garçon) et 1,4 (fille)
- Bilirubine totale  $\leq 1,5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'âge dans les 7 jours précédant l'inscription (les enfants auxquels un syndrome de Gilbert a été diagnostiqué pourront participer à l'étude indépendamment de leurs taux de bilirubine totale et indirecte [non conjuguée] tant que leur bilirubine directe [conjuguée] est  $< 3,1 \text{ mg/dL}$ )
- Taux de transaminase glutamopyruvique sérique (SGPT) [alanine aminotransférase (ALT)]  $\leq 3$  fois la LSN =  $135 \text{ U/L}$  dans les 7 jours précédant l'inscription. Aux fins de cette étude, la LSN pour la SGPT est de  $45 \text{ U/L}$
- Albumine  $\geq 2 \text{ g/dL}$  dans les 7 jours précédant l'inscription
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $\geq 53 \%$  (ou normale de l'établissement; si le résultat de la FEVG est présenté sous forme de fourchette de valeurs, c'est la valeur supérieure de la fourchette qui sera utilisée) par échocardiographie dans les 7 jours précédant l'inscription.
- Intervalle QT corrigé (QTc)  $\leq 450 \text{ ms}$  par électrocardiographie (EKG) dans les 7 jours précédant l'inscription.
- Nombre absolu de neutrophiles (NAN)  $\geq 1\,000/\mu\text{L}$  (sans transfusions) au cours des 7 jours précédant l'inscription
- Numération plaquettaire  $\geq 100\,000/\mu\text{L}$  (sans transfusions) au cours des 7 jours précédant l'inscription
- Taux d'hémoglobine  $\geq 8 \text{ g/dL}$  (peut être transfusé) au cours des 7 jours précédant l'inscription
- Les patients souffrant de troubles épileptiques connus doivent être stables et ne doivent pas avoir présenté une augmentation significative de la fréquence des crises dans les 2 semaines précédant l'inscription.
- Les patients âgés de 2 à 17 ans doivent avoir une tension artérielle  $\leq 95$ e percentile pour l'âge, la taille et le sexe au moment de l'inscription. Les patients âgés de  $\geq 18$  ans doivent avoir une tension artérielle  $\leq 130/80 \text{ mmHg}$  au moment de l'inscription (avec ou sans prise de médicaments antihypertenseurs).
- Remarque : il est possible d'obtenir une tension artérielle adéquate en prenant des médicaments pour le traitement de l'hypertension.
- Tous les patients doivent se soumettre à une évaluation de la toxicité ophtalmologique dans les 4 semaines précédant l'inscription.
- Pour tous les patients, une IRM du cerveau (avec coupes orbitaires pour les tumeurs de la voie optique) et/ou de la colonne vertébrale (selon les sites de la maladie primaire) avec et sans produit de contraste doit être réalisée dans les 4 semaines précédant l'inscription.
- Pour les patients qui subissent une intervention chirurgicale sur la tumeur cible (non obligatoire), une IRM pré et postopératoire\* du cerveau (avec coupes orbitaires pour les tumeurs de la voie optique) ou de la colonne vertébrale (selon les sites de la maladie primaire) avec et sans produit de contraste doit également être réalisée dans les 4 semaines précédant l'inscription.
- Les IRM postopératoires doivent être réalisées idéalement dans les 48 heures suivant l'opération, si possible.
- Les patients doivent présenter un indice fonctionnel correspondant à un score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 ou 2. L'indice de Karnofsky doit être utilisé pour les patients âgés de  $> 16$  ans et l'indice de Lansky pour les patients âgés de  $\leq 16$  ans.
- Les patients doivent être en mesure d'avaler des gélules entières.
- Les patients doivent avoir des compétences linguistiques réceptives et expressives en anglais ou en espagnol pour remplir les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie (QdV) et d'évaluation neurocognitive.
- Tous les patients ou leurs parents ou tuteurs doivent signer un formulaire de consentement éclairé.
- Toutes les exigences de l'établissement, de la Food and Drug Administration (FDA) et du National Cancer Institute (NCI) relatives aux études chez les humains doivent être respectées.

## Critères d'exclusion

- Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement antérieur dirigé contre la tumeur, notamment une chimiothérapie, une radiothérapie, une immunothérapie ou une greffe de moelle osseuse. Une intervention chirurgicale antérieure est autorisée.
- Les patients présentant une tumeur maligne concomitante ou ayant déjà bénéficié d'un traitement (autre que la chirurgie) pour une autre tumeur au cours de l'année écoulée ne sont pas admissibles.
- Les patients ne doivent pas prendre d'autre agent expérimental.
- Les patients présentant des problèmes médicaux ou psychiques graves, y compris des troubles liés à la consommation de substances psychoactives susceptibles, selon l'avis des chercheurs, d'entraver ou de limiter le respect des exigences de l'étude ou du traitement, ne sont pas admissibles.
- Les patients qui, de l'avis des chercheurs, ne sont pas en mesure de se conformer aux procédures de l'étude ne sont pas admissibles.
- Les patientes enceintes ne sont pas admissibles, car des toxicités fœtales et des effets tératogènes ont été observés pour plusieurs des médicaments à l'étude. Les femmes en âge de procréer devront passer un test de grossesse.
- Les femmes en lactation qui prévoient allaiter leurs nourrissons ne sont pas admissibles.
- Les patients sexuellement actifs en âge de procréer n'ayant pas consenti à utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de leur participation à l'étude et au cours des 12 semaines suivant la fin du traitement à l'étude ne sont pas admissibles.
- Remarque : les femmes en âge de procréer et les hommes dont les partenaires sexuelles sont enceintes ou pourraient le devenir (c'est-à-dire des femmes en âge de procréer) doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée de l'étude et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement à l'étude afin d'éviter une grossesse et/ou des effets indésirables potentiels sur l'embryon en développement.
- Maladies cardiaques :
  - Trouble génétique connu qui augmente le risque de coronaropathie. Remarque : la présence d'une dyslipidémie dans une famille présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ne constitue pas en soi un critère d'exclusion, à moins qu'il n'existe une maladie génétique connue documentée.
  - Insuffisance cardiaque symptomatique
  - Cardiomyopathie antérieure ou actuelle de classe II à IV de la New York Heart Association (NYHA).
  - Valvulopathie grave
  - Antécédents de fibrillation auriculaire
- Affections ophtalmologiques :
  - Antécédents actuels ou passés de chorioretinopathie centrale séreuse
  - Antécédents actuels ou passés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de la rétine
  - Patients présentant un glaucome non maîtrisé
  - Si la vérification de la pression est cliniquement indiquée, les patients dont la pression intraoculaire (PIO) est > 22 mmHg ou LSN ajustée en fonction de l'âge ne sont pas admissibles.
  - Les résultats ophtalmologiques secondaires à un gliome des voies optiques de longue date (tels que perte visuelle, pâleur du nerf optique ou strabisme) ou à un neurofibrome plexiforme orbito-temporal de longue date (tels que perte visuelle, strabisme) ne seront PAS considérés comme une anomalie significative aux fins de l'étude.
- Traitements et/ou médicaments pris par le patient, susceptibles de nuire à son admissibilité, par exemple :
  - Supplémentation en vitamine E supérieure à 100 % de la dose quotidienne recommandée. Tout régime multivitaminé à base de vitamine E doit être arrêté avant l'inscription à l'étude, même s'il représente moins de 100 % de la dose quotidienne recommandée pour la vitamine E.
  - Intervention chirurgicale dans les deux semaines précédant l'inscription, à l'exception de la mise en place d'un accès vasculaire ou de procédures de déviation du liquide céphalo-rachidien (LCR) telles que la ventriculostomie endoscopique du troisième ventricule (VETV) et la dérivation ventriculo-péritonéale.
- Remarque : les patients doivent s'être remis de toute chirurgie antérieure avant d'être inscrits à l'étude.
- Les patients atteints d'une infection non contrôlée ne sont pas admissibles