

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS GRAND PUBLIC DE L'ESSAI CLINIQUE

Identification de l'essai clinique	
Titre de l'essai	<i>Essai randomisé de phase II comparant la Vinblastine en association au Nilotinib à la Vinblastine seule chez les enfants, adolescents et jeunes adultes avec un gliome de bas-grade : un protocole de l'Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe (ITCC) et du groupe d'étude des tumeurs SIOPE - VINILO</i>
Numéro CSET	CSET 2012/1883
Numéro EU de l'essai (N°CTIS)	2012-003005-10
Nom et coordonnées du promoteur	Gustave Roussy 114 Rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex France
Nom de l'investigateur principal	<i>Dr Jacques Grill</i> Gustave Roussy
Informations générales relatives à l'essai clinique	
Objectifs principaux de l'essai	<p><i>Les gliomes de bas grade sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant.</i></p> <p><i>Le traitement standard repose sur la chirurgie mais dans un certain nombre de cas, la tumeur est inopérable d'emblée et on propose un traitement par chimiothérapie en première ligne.</i></p> <p><i>Cependant, près de 50% des patients vont récidiver dans les 5 ans qui suivent un premier traitement.</i></p> <p><i>Dans ces gliomes de bas grade réfractaires ou récidivants, on propose une seconde ligne de traitement à base de chimiothérapie.</i></p> <p><i>La Vinblastine est une chimiothérapie validée et efficace sur les gliomes de bas grade avec près de 62% des patients qui sont encore vivants et qui n'ont pas progressé à 2 ans du début du traitement. La toxicité de la Vinblastine est par ailleurs acceptable.</i></p> <p><i>Cette étude a été réalisée pour comparer une nouvelle stratégie de traitement associant deux médicaments, la Vinblastine et le Nilotinib, à une des stratégies déjà validée, c'est-à-dire la Vinblastine seule.</i></p> <p><i>Une première étude a déjà évalué la toxicité de la combinaison Nilotinib et Vinblastine dans les gliomes de bas grade et a permis de déterminer la dose adéquate de chaque médicament de la combinaison.</i></p> <p><i>L'objectif de cette deuxième étude est d'évaluer l'efficacité de la combinaison, c'est-à-dire déterminer si l'association de la Vinblastine et du Nilotinib aux doses établies par la première étude fait mieux ou moins bien en terme d'efficacité que la Vinblastine seule dans les gliomes de bas grade chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes.</i></p>
Lieu, date de réalisation de l'essai	<p><i>Cette étude a été menée dans 37 centres situés en France, en Espagne, au Royaume-Uni, en Suisse, au Danemark et aux Pays-Bas.</i></p> <p><i>Les patients ont été inclus dans l'étude entre le 12 juillet 2016 et le 25 avril 2019.</i></p>

Autres informations	<p>Il s'agit d'une étude de phase II : elle est réalisée pour déterminer l'efficacité d'un médicament administré à une dose établie lors d'études préalables évaluant la toxicité chez l'être humain.</p> <p>Il s'agit d'une étude à deux bras de traitement parallèles : les patients pouvaient recevoir soit la stratégie standard (Vinblastine seule), soit la stratégie à l'étude (Vinblastine et Nilotinib).</p> <p>Il s'agit d'une étude randomisée : les sujets de l'étude ont été répartis dans un des deux groupes de traitement au hasard.</p> <p>Il s'agit d'une étude en ouvert : les participants et les personnels en charge de mener l'étude avaient connaissance du traitement qui était administré. Il n'y avait pas de placebo.</p>							
Population des participants								
Nombre de participants inclus dans l'essai	<p>109 patients ont été inclus dans l'étude dans 37 centres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - France : 68 - UE, Royaume-Uni 23 Espagne 8 Pays-Bas 4 Suisse 3 Danemark 3 							
Répartition par groupe d'âge et par sexe	Variable		Total <i>n</i> %		Vinblastine seul <i>n</i> %		Vinblastine + Nilotinib <i>n</i> %	
	Age (à l'inclusion)	< 3 ans 3-6 ans 7-9 ans > 10 ans	24	22.0%	10	18.9%	14	25.0%
	Sexe	Homme Femme	47	43.1%	19	35.8%	28	50.0%
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Consentement éclairé signé par le patient ou son représentant légal - Âge : de 6 mois à < 21 ans au moment de l'inclusion - Diagnostic : une des trois conditions listées ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Gliome de bas grade réfractaire ou récurrent après au moins un traitement de première intention avec documentation pathologique chez les patients non NF1. • Gliome de bas grade réfractaire ou récurrent après au moins un traitement de première intention chez les patients NF1, avec ou sans documentation pathologique. • Gliome de bas grade au diagnostic chez les patients NF1 lorsque le recours à la chimiothérapie est envisagé pour le traitement en cas de menace pour la vision ou de progression tumorale radiologique certaine. - Maladie évaluable en IRM morphologique - Score de performance de Karnofsky ≥ 70 % pour les patients > 12 ans, ou score de Lansky ≥ 70 % pour les patients ≤ 12 ans, y compris les patients présentant une parésie motrice due à une maladie. - Espérance de vie ≥ 3 mois - Administration d'une dose stable de stéroïdes pendant au moins une semaine. - Fonction adéquate des organes (fonction hématopoïétique, fonction rénale, taux d'électrolytes, fonction hépatique, fonction cardiaque, absence de neuropathie périphérique ≥ grade 2), - Période de wash-out d'au moins : <ul style="list-style-type: none"> • 3 semaines en cas de chimiothérapie préalable • 6 semaines en cas de chimiothérapie contenant de la nitrosourée • 2 semaines en cas de traitement par vincristine uniquement • 6 semaines en cas de radiothérapie - Possibilité de recevoir le planning thérapeutique tel qu'indiqué dans le protocole 							

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patientes ayant un potentiel reproducteur doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant leur traitement et jusqu'à 90 jours après la dernière dose et présenter un test de grossesse négatif ≤ 7 jours avant la randomisation
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antitumoral concomitant - Pas de retour à <Grade 2 des effets toxiques aigus de toutes les chimiothérapies, immunothérapies ou radiothérapies antérieures - Intolérance ou hypersensibilité connue à la vinblastine - Existence d'une autre maladie systémique grave - Infections incontrôlées ne répondant pas aux antibiotiques, aux médicaments antiviraux ou aux médicaments antifongiques - Toute maladie concomitante qui, de l'avis de l'investigateur, peut interférer avec le traitement et l'évaluation du patient - Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale pouvant altérer de manière significative l'absorption du nilotinib - Traitement simultané avec de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 CYP3A4 ou avec des médicaments antiarythmiques et d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT - Insuffisance cardiaque, y compris l'un des éléments suivants <ul style="list-style-type: none"> • Brachycardie au repos cliniquement significative (< 50 battements par minute). • QTc > 450 ms sur l'ECG de base. • Autre maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative (par exemple, angine instable) • Antécédents ou présence d'anomalies ventriculaires ou auriculaires cliniquement significatives. - Test positif à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
Les médicaments à l'étude	
Description des traitements expérimentaux utilisés	<p>La Vinblastine est une chimiothérapie qui s'administre par voie intraveineuse déjà commercialisée et déjà validée pour le traitement de nombreux cancers de l'enfant et de l'adulte. Elle agit directement sur les cellules tumorales en empêchant leur multiplication et agit également en limitant la croissance des vaisseaux sanguins qui viennent irriguer la tumeur.</p> <p>Le Nilotinib est un médicament sous forme de comprimés déjà commercialisé et validé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique qui est une forme de cancer du sang où il agit en bloquant une protéine produite par les cellules leucémiques nommée « Bcr-Abl » qui leur permet de se multiplier de façon incontrôlée. Ce médicament est également capable de bloquer le fonctionnement de plusieurs autres protéines dont « c-Kit » et les « récepteurs au PDGF ». Le blocage des « récepteurs au PDGF » qui sont situés sur les cellules tumorales des gliomes de bas grade et sur les cellules des vaisseaux qui les nourrissent pourrait permettre de limiter la croissance des gliomes de bas grade. Le blocage de « c-Kit » entraîne une perturbation de l'environnement des cellules tumorales des gliomes de bas grade et pourrait ainsi indirectement perturber le fonctionnement des cellules tumorales.</p> <p>Dans le groupe traitement standard, la Vinblastine a été administrée en intraveineux toutes les semaines.</p> <p>Dans le groupe testant la combinaison des deux traitements, la Vinblastine a été administrée en intraveineux toutes les semaines et le Nilotinib a été administré par voie orale deux fois par jour, tous les jours.</p> <p>Dans cette étude, les traitements étaient administrés pendant 1 an au maximum. On arrêta le traitement plus tôt en cas de progression ou de toxicité non acceptable.</p>
Les effets indésirables observés	
Description des effets indésirables et leur fréquence	<p>Les effets secondaires rapportés ont été peu importants. Seuls trois patients ont dû arrêter leur traitement pour toxicité, deux dans le bras vinblastine+nilotinib et un dans le bras vinblastine. Dans le bras combiné, les effets secondaires les plus fréquents ont été des éruptions cutanées, des syndromes grippaux, de la fatigue, une augmentation légère des enzymes hépatiques, une anémie légère ou une leucopénie et des nausées/vomissements. Dans le bras vinblastine seule, les effets secondaires les plus</p>

	<i>fréquents ont été les mêmes sauf pour l'élévation des enzymes du foie et les éruptions cutanées.</i>
Résultats	
Résultats globaux de l'essai clinique	<i>Après l'inclusion de 109 patients (69 avec un gliome des voies optiques, 37 avec une neurofibromatose de type 1) dans 6 pays, les inclusions ont été arrêtées avant la fin de l'étude parce que la deuxième analyse intermédiaire a montré une différence significative en terme de survie sans progression entre les deux bras de traitement. Après une survie médiane de 39 mois (CI95% 35-42), la survie médiane sans progression était de 15 mois (CI95% 11-non atteint) pour le bras vinblastine seule contre 8 mois (CI95% 5-27) pour le bras vinblastine+nilotinib. Une différence similaire a été observée pour les patients avec une neurofibromatose de type 1, la plupart traités au diagnostic avec un risque relatif à 1,90 (CI95% 1,06-3,40). La survie globale n'a pas été affectée par le traitement reçu.</i>
Observations sur les résultats de l'essai clinique	<i>L'addition du nilotinib n'a pas amélioré le contrôle de la maladie (survie sans progression) chez les patients atteints de gliome de bas grade en cas de diminution de la dose de la vinblastine. Ceci suggère un effet dose de la vinblastine dans son efficacité dans les gliomes de bas grade.</i>
Autres informations	
Indication des essais cliniques de suivi éventuellement prévus	NA
Informations supplémentaires	<i>Registre des essais cliniques de l'Union Européenne (en anglais) : https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003005-10</i> <i>Registre des essais cliniques américains (en anglais) : https://clinicaltrials.gov/study/NCT01884922</i>