

**Information aux usagers** : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



## BIOMEDE 2.0

### Thérapeutiques ciblées sur les biomarqueurs dans les gliomes diffus de la ligne médiane

**Phase** : III

**Type d'essai** : Académique / Institutionnel

**Thème spécifique** : Adolescents - Jeunes Adultes, Pédiatrie

**Etat de l'essai** : Ouvert

### Objectif principal

---

Survie sans progression.

### Résumé / Schéma de l'étude

---

**Comparateur actif: évérolimus**

Comprimés de 2,5 mg ou 10 mg. La dose prescrite est de 5 mg/m<sup>2</sup>/jour, par voie orale, une fois par jour. La dose sera plafonnée à 10 mg une fois par jour.

**Expérimental: ONC201**

Gélules de 125 mg. La dose prescrite est de 375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par jour le jour 1 et le jour 2 de chaque semaine. La dose sera plafonnée à 625 mg par dose. Le traitement de l'étude sera poursuivi jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée de manière centralisée (soit radiologiquement ou histologiquement), toxicité inacceptable ou retrait du consentement.

### Critères d'inclusion

---

## Critères d'éligibilité pour l'inclusion (inscription) dans l'étude BIOMEDE 2.0

- 1 Critères de diagnostic :
  1. Diagnostic de DIPG (clinique et radiologique). Comme la biopsie n'est pas standard pour ces tumeurs, un consentement éclairé est requis pour la vérification histologique nécessaire. [Biopsie-partie de l'essai BIOMEDE 2.0]. OU
  2. Diagnostic histologique de DIPG (c'est-à-dire Gliome médian diffus H3K28M ou EZHIP positif situé dans le pont) si la biopsie a été réalisée avant l'entrée dans l'étude. Le diagnostic sera défini par 1/ gliome diffus, 2/ mutation H3K28M ou perte de la triméthylation H3K28 associée à une surexpression d'EZHIP. Dans cette situation, le patient signera le consentement après le diagnostic pour permettre un examen central et une évaluation des biomarqueurs par la suite. OU
  3. Les gliomes diffus de la ligne médiane non DIPG, mutants H3K28M (ND-DMG) ou présentant une perte de triméthylation H3K28 associée à une surexpression d'EZHIP, seront éligibles pour l'essai après biopsie ou chirurgie. Comme la biopsie et la chirurgie sont considérées comme des pratiques courantes pour ces endroits, le consentement éclairé pour la biopsie ne sera pas nécessaire. Le patient signera le consentement après le diagnostic pour permettre un examen central et une évaluation des biomarqueurs par la suite.
- 2 Éligible pour une biopsie, ou matériel de biopsie disponible pour l'évaluation des biomarqueurs.
- 3 Âge > 6 mois, sans limite d'âge supérieure. Les enfants entre 6 mois et 3 ans seront discutés au cas par cas pour inclusion dans l'étude de faisabilité de la biopsie stéréotaxique.
- 4 Éligible à la radiothérapie cérébrale ou craniospinale.
- 5 Tumeur au diagnostic : aucune chimiothérapie antérieure pour le cancer actuel ; aucune radiothérapie cérébrale antérieure même pour une autre tumeur. La chirurgie est autorisée lorsqu'elle est pratiquée à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.
- 6 Maladies métastatiques ou tumeurs de la colonne vertébrale autorisées ; dans ce cas, les patients recevraient une radiothérapie crânio-spinale ou rachidienne et le traitement médical (évérolimus ou ONC201) sera reporté et ne débutera qu'après la fin de la radiothérapie.
- 7 Les patients doivent être affiliés à un système de sécurité sociale ou bénéficiaires de celui-ci selon les exigences locales.
- 8 Consentement éclairé écrit des parents/représentant légal, patient et consentement approprié à l'âge avant que toute procédure spécifique à l'étude ne soit menée conformément aux directives locales, régionales ou nationales.

## Critères d'éligibilité pour la randomisation dans l'étude BIOMEDE 2.0 :

- 1 Patient inscrit à l'étude BIOMEDE 2.0.
- 2 Espérance de vie > 12 semaines après le début du traitement à l'étude.
- 3 Diagnostic histologique confirmé de gliome pontique intrinsèque diffus (selon les critères de l'OMS) ou ND-DMG confirmé par examen anatomopathologique central, avec :
  1. mutation des gènes des histones H3.1, H3.2, H3.3 ou
  2. perte de H3K28me3 et surexpression de EZHIP par immunohistochimie.
- 4 Les patients avec suspicion de DIPG mais sans confirmation histologique (biopsie non informative) sont éligibles à l'essai randomisé si et seulement si la radiologie est typique d'un DIPG (revue radiologique centrale obligatoire) ainsi que l'histoire clinique courte (moins de trois mois de symptômes préexistants). La confirmation du diagnostic de gliomes diffus de la ligne médiane non DIPG par examen central est nécessaire avant la randomisation des cas de ND-DMG.
- 5 Échelle d'état de performance de Karnofsky ou échelle de jeu de Lansky > 50 %. Le PS ne doit pas prendre en compte le déficit neurologique en soi. NB : Les enfants et les adultes dont l'état de performance est moins bon en raison d'une parésie motrice liée au gliome peuvent être inclus.
- 6 Contraception efficace et appropriée pour les patients (hommes et femmes) en âge de procréer pendant toute leur participation à l'étude et pendant 6 mois après la fin du traitement.
- 7 Test de grossesse négatif (bêta-HCG sérique ou test urinaire) évalué dans la semaine précédant la randomisation chez les femmes sexuellement actives en mesure de procréer.
- 8 Numération absolue des neutrophiles >  $1,5 \times 10^9/l$ , plaquettes >  $100 \times 10^9/l$ .
- 9 Bilirubine totale <  $1,5 \times$  LSN, AST et ALT <  $2,5 \times$  LSN.
- 10 Créatinine sérique <  $1,5 \times$  LSN pour l'âge. Si créatinine sérique >  $1,5 \times$  LSN, la clairance de la créatinine doit être >  $70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (selon la pratique locale). Tests de coagulation normaux dans les plages de référence locales.

11 Capacité à avaler des gélules. Les patients incapables d'avaler des gélules seront traités dans le bras évérolimus sans randomisation (sauf si contre-indication à l'évérolimus et dans ce cas, les patients ne seront pas inclus dans la partie traitement de l'essai).

12 Consentement éclairé écrit des parents/représentant légal, patient et consentement approprié à l'âge avant la randomisation conformément aux directives locales, régionales ou nationales.

## Critères de non-inclusion

---

Critères de non éligibilité à l'inclusion (inscription) dans l'étude BIOMEDE 2.0 :

- 1 Saignement intratumoral massif spontané. Les patients présentant des saignements postopératoires seront autorisés à participer à l'étude à condition que l'hémorragie soit contrôlée. Même règle pour les autres complications post-opératoires (infection, fuite de LCR, absence de fermeture de plaie, collection sous-durale...).
- 2 Tout autre traitement anticancéreux concomitant non prévu par ce protocole n'est pas autorisé, à l'exception des corticoïdes et du Bevacizumab qui sont autorisés à n'importe quelle posologie pendant le protocole. Le bevacizumab n'est pas autorisé avant la chirurgie. Leur utilisation sera prise en compte pour juger de la possibilité de progression/pseudo progression.
- 3 Tout autre cancer au cours des 5 dernières années.
- 4 Maladie intercurrente non contrôlée ou infection active.
- 5 Toute autre affection comorbide qui, de l'avis de l'investigateur, entraverait la participation à l'étude.
- 6 Incapable de suivi médical (raisons géographiques, sociales ou mentales).
- 7 Patient précédemment traité par irradiation sur le tronc cérébral pour une autre tumeur.
- 8 Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental pendant le traitement à l'étude.
- 9 Patient sous tutelle ou privé de sa liberté par décision judiciaire ou administrative ou incapable de donner son consentement.

Critères de non éligibilité pour la randomisation dans l'étude BIOMEDE 2.0 :

- 1 Toxicité organique actuelle > grade 2 selon la version 5.0 du NCI-CTCAE, en particulier les maladies cardiovasculaires ou rénales (y compris, mais sans s'y limiter : syndrome du QT long congénital, syndrome néphrotique, glomérulopathie, hypertension artérielle non contrôlée malgré un traitement adéquat).
- 2 L'administration d'ONC201 doit être évitée chez les patients présentant : Prolongation de l'intervalle QT/QTcF (intervalle QTc > 480 millisecondes) en utilisant la formule de correction QT de Frederica sur deux ECG séparés d'au moins 48 heures. Antécédents de torsades de pointes ou d'insuffisance cardiaque, d'hypokaliémie ou d'antécédents familiaux de syndrome du QT prolongé. Utilisation concomitante requise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc.
- 3 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 4 Les patients atteints d'une maladie chronique à VHB compatible avec l'essai ne sont pas exclus de l'étude. Ces patients randomisés pour recevoir l'évérolimus auront un suivi régulier de la charge virale tout au long de l'étude.
- 5 Les patients incapables d'avaler les gélules seront traités par évérolimus sans randomisation (sauf en cas de contre-indication à l'évérolimus).
- 6 Les patients ayant un BSA (calculé par la formule de Mosteller) inférieur à 0,56 ne peuvent pas recevoir ONC201, ils seront traités dans le bras évérolimus sans randomisation (sauf si contre-indication à l'évérolimus).
- 7 Les patients diagnostiqués sans activation de la voie mTOR ne seront pas randomisés et seront traités avec le bras ONC201 (sauf si contre-indication à ONC201). L'activation de la voie mTOR sera analysée par IHC montrant la perte d'expression de PTEN dans les cellules tumorales. En cas de doute, l'expression de pS6 et/ou pAKT sera utilisée pour confirmer l'activation de la voie mTOR.
- 8 Les patients prenant des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du P450 ou des inhibiteurs de la PgP ne sont pas exclus de l'étude, mais la concentration du médicament en évérolimus doit être surveillée attentivement pour éviter toute toxicité. De préférence, des médicaments alternatifs doivent être envisagés.
- 9 Les patients présentant une intolérance congénitale connue au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne seront pas randomisés et seront traités avec le bras ONC201.
- 10 Les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants de l'évérolimus (substance active,

autre rapamycine doivent être traités avec le bras ONC201.

11 Les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants d'ONC201 (produit médicamenteux ou excipients) ne seront pas randomisés et seront traités avec le bras Everolimus.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Septembre 2022

Fin estimée des inclusions : Septembre 2028

Nombre de patients à inclure : 409

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > **CHU de Nice**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Gwenaëlle DUHIL DE BENAZE  
Investigateur principal

### > **AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Nicolas ANDRE  
Investigateur principal

## Promoteur(s)

---

**Gustave Roussy - CLCC Villejuif**

*Dernière mise à jour le 22 avril 2024*

---

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >