



**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS**

Préparation Magistrale d'ONC201

**Gliome Malin de Haut Grade de la Ligne Médiane H3K27M muté ou EZHIP+
en rechute post irradiation chez l'enfant et chez l'adulte
ne participant pas à l'essai BIOMEDE 2.0 et autres tumeurs H3K27M mutées ou
EZHIP+**

Mai 2024

Coordonnées

RENOCLIP-LOC : Dr Pascale VARLET - P.VARLET@ghu-paris.fr

RCP moléculaire nationale : Mme Imène HEZAM - imene.hezam@gustaveroussy.fr

DEPARTEMENT DE PHARMACIE de GUSTAVE ROUSSY : Dr Maxime ANNEREAU -

Maxime.ANNEREAU@gustaveroussy.fr

SACHA – Mr Leeaymar.NDOUNGA-DIAKOU@gustaveroussy.fr

Glossaire

ANOCEF: association des neuro-oncologues d'expression française

ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments

ASC : aire sous la courbe

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BIOMEDE : *biological medicine for diffuse intrinsic pontine glioma eradication*

Cmax : concentration maximale

CRF : *case report form*

CRPV: centre regional de pharmacovigilance

ECG : Electrocardiogramme

ECOG: échelle de performance de l'*Eastern Cooperative Group*

FDA : *food and drug administration*

INCA : institut national du cancer

NFS : numération formule sanguine

PUI : Pharmacie à Usage Interne

RENOCLIP-LOC : réseau national des neuro-pathologistes

SACHA : *secured access to innovative medicines for children with cancer*

SFCE : société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent

SNO : *society for neuro-oncology*

Table des matières

1	Introduction.....	4
2	Indication	5
3	Conditions de prescription et de délivrance et modalités pratiques (demande d'accès...)	7
4	Information des patients	7
5	Critères d'éligibilité.....	7
6	Modalité de suivi (cf Annexe E)	8
7	Collecte des données	9
8	Modalité de déclaration d'effet indésirable.....	10
9	Références.....	11
A.	Note d'information pour les patients	13
B.	Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ONC201	19
C.	Validation du diagnostic par le RENOCLIP-LOC	19
D.	Recommandation par la RCP moléculaire nationale	20
E.	Fiche Produit.....	21
F.	Formulaires RCP moléculaire nationale	26
G.	Coordonnées SACHA	29

1 Introduction

Médicament et contexte

ONC201 est le premier composé imipiridone d'une nouvelle classe de molécules qui antagonisent les récepteurs DRD2 et DRD3 (récepteurs dopaminergiques) inducteurs de l'apoptose indépendante de p53 médiée par la voie TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) avec une toxicité limitée sur les cellules normales (1, 8). Un autre mécanisme d'action a ensuite été décrit et fait intervenir une activation de la protéase caséinolytique P mitochondriale qui entraîne une baisse de la phosphorylation oxydative et l'apoptose (11,12).

ONC201 n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Il est en développement clinique chez l'adulte et chez l'enfant, initialement par ONCOEUTICS et depuis 2021 par CHIMERIX, dans différentes pathologies dont les gliomes malins avec une mutation H3K27M. C'est dans cette dernière indication que ce médicament est en cours d'évaluation par la FDA aux Etats-Unis.

Il y a deux essais thérapeutiques randomisés en cours pour ce type de tumeur au diagnostic.

L'essai international BIOMEDE 2.0 (NCT02233049) évaluera ONC201 versus everolimus associés à la radiothérapie en première ligne de traitement des gliomes malins H3K27M de la ligne médiane chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Le critère de jugement principal sera la survie sans progression avec possibilité d'un cross over thérapeutique à la progression. Cet essai est ouvert en France depuis l'automne 2022 et devrait s'ouvrir dans plusieurs pays européens en 2024.

L'essai international ACTION (NCT05580562) mené par CHIMERIX évaluera l'ONC201 de façon plus restrictive puisqu'il exclut les gliomes infiltrants du tronc cérébral (DIPG), les tumeurs de la moelle épinière et les tumeurs métastatiques. Le comparateur est un placebo et il n'y a pas de cross over à la progression car l'étude est en double aveugle sans d'accès à l'ONC201 au moment de la progression puisque le critère de jugement principal est la survie globale.

A la rechute, il n'y a pas d'étude largement accessible pour les patients et il n'y a pas de programme d'accès compassionnel en dehors des Etats Unis.

C'est pourquoi, le présent Protocole d'Utilisation Thérapeutique vise à sécuriser l'utilisation d'ONC201, préparation magistrale à titre compassionnel, dont la prescription est également soumise à l'avis d'une RCP nationale après confirmation neuropathologique et moléculaire de l'indication par le RENOCIP-LOC (Réseau INCA de neuropathologie).

ONC201 se présente sous formes de gélules dosées à 25 mg et 100 mg, préparées par la PUI de Gustave Roussy

Voir fiche produit en annexe E.

2 Indication

Libellé

Traitement des enfants, adolescents et adultes porteurs d'un gliome malin de haut grade de la ligne médiane avec une mutation H3K27M ou une surexpression EZHIP en rechute après au moins une première ligne de traitement comportant de la radiothérapie et ne participant pas à l'essai BIOMEDE 2.0*.

**Les patients participants à l'essai BIOMEDE 2.0 et traités en première ligne dans le bras everolimus pourront recevoir de l'ONC201 à la progression dans le cadre de l'essai, le cross over étant prévu dans le protocole si cette proposition thérapeutique est retenue par l'investigateur.*

Par extension, cette indication thérapeutique peut être étendue au traitement de la progression/rechute de pathologies oncologiques porteuses des mêmes altérations moléculaires comme par exemple :

- Les épendymomes de la fosse postérieure de l'enfant avec mutation H3K27M ou surexpression d'EZHIP (13).
- Les germinomes intracérébraux surexprimant EZHIP (14).
- Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (15,16).

Ces indications seront discutées en fonction des altérations moléculaires en RCP nationale (Molecular Tumor Board).

Données de tolérance disponibles pour sous-tendre l'utilisation

La dose maximale tolérée d'ONC201 n'a pas été atteinte dans la gamme de dose de 125 mg à 625 mg une fois par semaine dans les essais de phase I d'escalade de dose chez l'adulte et chez l'enfant (adaptation des doses à la surface corporelle). La dose recommandée est 625 mg chez l'adulte. Elle est ajustée au poids corporel chez l'enfant et l'adolescent (5, 9, 10).

Les toxicités principales liées au traitement sont nausées/vomissements de grade faible et fatigue (10% des patients). Plus de 400 patients ont reçu ONC201 dans des essais promus par le laboratoire ONCOCEUTICS et une douzaine d'essais académiques. Aucune toxicité limitante n'a été rapportée. L'intensité de la majorité des événements indésirables était de légère à modérée. Seul un patient a eu une réduction de dose en raison d'une neutropénie de grade 3 transitoire.

La dose hebdomadaire a pu être doublée chez l'enfant et chez l'adulte sans problème de tolérance dans un essai de phase I et est maintenant utilisée depuis plus d'un an dans l'essai BIOMEDE 2.0 sans effet secondaire notable, y compris en cours de radiothérapie. En conséquence, il a été décidé d'aligner les prescriptions d'ONC201 dans le cadre du PUT avec celles de l'essai BIOMEDE 2.0 en administrant la dose journalière prévue deux jours de suite au J1 et au J2 de chaque semaine de traitement.

Données d'efficacité disponibles pour sous-tendre l'utilisation

En 2017, Arrillaga-Romany et al. rapportent les résultats d'un essai de phase II (NCT03295396) chez 17 patients avec un glioblastome en rechute recevant 625 mg d'ONC201 toutes les trois semaines (2). La survie sans progression de la maladie à 6 mois était de 11.8% et deux patients sont restés sous traitement plus de 11 mois. La survie globale médiane a été de 41.6 semaines et la survie globale à 6 mois était de 71%. Une patiente âgée de 22 ans avec gliome thalamique de haut grade H3K27M muté récidivant était vivante sous traitement à plus de 22 mois avec une réduction de la taille de la tumeur de 96 %. Le traitement a été bien toléré globalement, une neutropénie de grade III et une réaction allergique de grade II ont été rapportées.

En 2019, Hall et al. rapportent le cas clinique d'une enfant âgée de 10 ans atteinte d'un gliome diffus du tronc cérébral avec mutation H3K27M traitée par ONC201 dans le cadre d'un usage compassionnel peu de temps après la radiothérapie (6). Une réduction de la tumeur de 44% a été observée au bout de 6 mois de traitement avec une stabilité pendant 18 mois. Une amélioration des symptômes liés à la maladie a également été observée. Le traitement a été bien toléré sans évènement indésirable relié à l'ONC201 rapporté.

En 2019, Chi et al. rapportent une série de 18 patients avec gliome infiltrant de la ligne médiane H3K27M muté, dont 7 âgés de moins de 20 ans. La médiane de survie sans progression chez les patients en rechute était de 14 semaines. 3 patients adultes étaient sans progression de la maladie sous ONC201 à 40 semaines en médiane (4).

En 2020, Gardner et al. rapportent à l'ASCO les résultats préliminaires de l'essai pédiatrique de phase I/II (NCT03416530) dans les gliomes H3K27M muté de la ligne médiane incluant les tumeurs du tronc cérébral : absence de toxicité limitant la dose et une dose recommandée similaire à celle de l'adulte (625 mg) ajustée au poids corporel (5, 7). Les profils pharmacocinétiques étaient comparables à ceux observés chez les adultes (demi-vie de 8.4 heures $C_{max} \sim 2,1 \mu\text{g}/\text{mL}$; $ASC \sim 2,3 \text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$) et l'exposition était similaire quel que soit le poids corporel.

En 2020, Arrillaga-Romany rapportent au congrès international de SNO (*Society for neuro-oncology*) l'efficacité d'ONC201 dans une cohorte de 30 patients avec gliome malin diffus de la ligne médiane H3K27M en rechute après relecture centralisée indépendante (3). L'âge médian était de 31 ans. Deux patients avaient moins de 18 ans. 30% des patients avaient une réduction tumorale de plus de 50%. Le traitement avait débuté 7.5 mois en médiane après la radiothérapie. 5 patients étaient toujours en traitement après 7.3 à 12 mois (médiane 9.5 mois). Les plus fréquents événements indésirables liés au traitement étaient nausées/vomissements de grade faible (10%) et fatigue (10%).

En 2023, Venneti et al. rapporte les résultats de phase I des plusieurs essais dans les gliomes H3K27M avec une survie globale médiane de 21,7 mois lorsque l'ONC201 était administré au diagnostic contre 9,3 mois lorsqu'il était administré à la rechute. Dans les deux cas, cette survie est supérieure aux données de la littérature et de celle de la cohorte contrôle historique (12).

3 Conditions de prescription et de délivrance et modalités pratiques (demande d'accès...)

La Préparation Magistrale ONC201 est soumise à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Voir circuit de prescription en annexe B.

4 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe A) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

5 Critères d'éligibilité

Inclusion

- patient enfant, adolescent ou adulte
- porteur d'un gliome malin de haut grade de la ligne médiane avec mutation H3K27M ou expression de EZHIP en immunohistochimie ne participant pas à l'essai BIOMEDE 2.0
- ou porteur d'une autre tumeur avec mutation H3K27M ou expression de EZHIP en immunohistochimie

- et diagnostic confirmé par RENOCLIP.
- en rechute après au moins une ligne de traitement contenant de la radiothérapie
- après discussion et recommandation de prescription par la RCP moléculaire nationale pour tenir compte du profilage moléculaire, le cas échéant, et explorer les alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Les patients en cours de traitement avec ONC2021 délivré à l'étranger pourront intégrer le dispositif, selon le circuit de validation et prescription.

Non inclusion

- patient n'ayant pas reçu de radiothérapie
- absence de validation neuropathologique et moléculaire par RENOCLIP-LOC
- absence de recommandation de prescription par la RCP moléculaire nationale
- réaction sévère d'hypersensibilité connue à ONC2021 ou l'un de ses excipients

6 Modalité de suivi (cf Annexe E)

Calendrier des visites

	Visite de demande d'accès au traitement	Visite de suivi toutes les 3 à 4 semaines ou selon l'évolution	Visite de fin de traitement*
Examen clinique	X	X	X
NFS	X	X (si cliniquement indiqué)	X
Biochimie (ionogramme complet, bilan hépatique, fonction rénale)	X	X (si cliniquement indiqué)	X
ECG	X	J1 et J3 (si cliniquement indiqué voir annexe E)	X

Indice de performance ECOG/Lansky	X	X	
Traitements concomitants	X	X	X
Surveillance des Effets indésirables	X	X	X
Test de grossesse (si applicable)	X	X	X
Evaluation tumorale	X	X (toutes les 6 à 8 semaines et à progression)	

7 Collecte des données

Après l'initiation du traitement, le ou la patiente est inclus(e) dans l'étude SACHA (*Securing Access to Innovative Molecules in Oncology and Hematology for Children, Adolescents and Young Adults*) (NCT04477681) pour collection des données cliniques de toxicité et d'efficacité. SACHA est une étude observationnelle de la SFCE promue par Gustave Roussy. SACHA est une recherche non interventionnelle de catégorie 3 qui a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VII le 23 décembre 2020. SACHA collecte les données de tolérance et d'efficacité pour des patients en échec de traitement ayant reçu un médicament dans le cadre d'un Accès Compassionnel ou d'un Accès Précoce et pour les patients ayant reçu un médicament nouveau (c'est-à-dire avec une première autorisation de mise sur le marché en Europe après 2007) en dehors de son indication autorisée. En cas d'événement indésirable grave, SACHA permet le remplissage du formulaire CERFA pour déclaration au centre régional de pharmacovigilance. La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance est réalisée par l'Unité de Pharmacovigilance de Gustave Roussy qui gère le projet SACHA. L'inclusion d'un patient dans l'étude se fait sur demande au coordonnateur SACHA (voir coordonnées page 1 et annexe G). La non opposition de participation à l'étude SACHA sera recueillie lors de la présentation de l'étude par le médecin.

Les imageries ne sont pas revues de façon centralisée. C'est le compte rendu de l'équipe locale qui compte et sera recueilli dans le CRF.

8 Modalité de déclaration d'effet indésirable

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un évènement indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout évènement indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les évènements indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement ou d'une exposition paternelle, d'interaction médicamenteuse et d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute situation particulière telle que : exposition au cours de la grossesse incluant exposition paternelle même sans effet indésirable, toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient ou son représentant légal en a connaissance

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (cf. paragraphe « Comment déclarer ? »)

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

Si le/la patient(e) est inclus(e) dans SACHA, le formulaire CERFA est rempli à partir de SACHA et la déclaration au CRPV est réalisée par l'Unité de Pharmacovigilance de Gustave Roussy qui gère SACHA (Annexe G).

Si le/la patient(e) n'est pas inclus(e) dans SACHA, la déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre d'une préparation magistrale

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr . D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un fax ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement.

La prescription d'ONC201 dans le cadre d'une préparation magistrale doit être précisée.

9 Références

1. Allen JE , Kline CLB, Prabhu VV et al. Discovery and clinical introduction of first-in-class imipridone ONC201. *Oncotarget*. 2016 Nov 8;7(45):74380-74392.
2. Arrillaga-Romany I, Chi AS , Allen JE et al. A phase 2 study of the first imipridone ONC201, a selective DRD2 antagonist for oncology, administered every three weeks in recurrent glioblastoma; *Oncotarget*. 2017 May 12;8(45):79298-79304. doi: 10.18632/oncotarget.17837.
3. Arrillaga-Romany I, Kurz S, Tarapore RS et al. CTNI-37. Efficacy of ONC201 in patients with recurrent H3K27M mutant diffuse midline glioma. *Neuro-Oncology*, Volume 22, Issue Supplement_2, November 2020, Pages ii50–ii51
4. Chi AS , Tarapore RS , Hall MD et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201; *J Neurooncol*. 2019 Oct;145(1):97-105.
5. Gardner SL, Koschmann CJ, Tarapore R et al. ONC201 in previously irradiated pediatric H3 K27M-mutant glioma or newly diagnosed DIPG. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 3619)
6. Hall MD, Odiya, Allen JE et al. First clinical experience with DRD2/3 antagonist ONC201 in H3 K27M-mutant pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: a case report . *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Apr 5;1-7
7. Kawakibi AR, Tarapore R, Gardner SL et al. Clinical efficacy of ONC201 in thalamic H3 K27M-mutant glioma. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 3617)
8. Prabhu VV, Morrow S, Kawakibi AR et al. ONC201 and imipridones: Anti-cancer compounds with clinical efficacy. *Neoplasia*. 2020 Dec;22(12):725-744.
9. Stein MN , Bertino JR , Kaufman HL et al. First-in-Human Clinical Trial of Oral ONC201 in Patients with Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):4163-4169.
10. Stein MN, Malhotra J, Tarapore RS et al. Safety and enhanced immunostimulatory activity of the DRD2 antagonist ONC201 in advanced solid tumor patients with weekly oral administration. *J Immunother Cancer*. 2019 May 22;7(1):136

ANNEXES

- A. Notes d'information pour les patients et les parents
- B. Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ONC201
- C. Validation par RENOCLIP-LOC
- D. Recommandation par la RCP moléculaire nationale
- E. Fiche produit
- F. Formulaire RCP moléculaire nationale
- F. Coordonnées SACHA

A. Note d'information pour les patients

Notice d'information au patient ou à la patiente

Traitement d'un gliome diffus de la ligne médiane ou d'un épendymome ou d'une tumeur desmoplastique avec mutation H3K27M en rechute par le médicament ONC201

Information générale

Votre médecin oncologue vous propose un traitement par ONC201, traitement du gliome diffus de la ligne médiane **ou d'un épendymome ou d'une tumeur desmoplastique** avec mutation H3K27M et ou EZHIP surexprimé pour les épendymomes. Ce médicament ne disposant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché, son utilisation en préparation magistrale est soumise à une surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dans le cadre d'un programme d'utilisation thérapeutique spécifique.

Les Gliomes diffus de la ligne médiane sont localisées à plusieurs endroits du cerveau et, quand elles sont situées dans la protubérance ou le pont, on les nomme gliome infiltrant du tronc cérébral. Ce médicament est actuellement à l'étude aux Etats-Unis dans plusieurs indications dont ce type de gliome malin. Des résultats préliminaires ont montré une efficacité de ce médicament utilisé seul dans des cas de progression de gliomes diffus du thalamus après échec d'un premier traitement comprenant de la radiothérapie. Il n'existe pas d'information sur son efficacité dans d'autres situations de gliome diffus de la ligne médiane avec mutation H3K27M.

Les dernières données en vigueur montreraient également une possible efficacité pour d'autres tumeurs pouvant exprimer la mutation H3K27M et la surexpression de EZHIP ; les deux autres pathologies pouvant être impliquées sont les épendymomes et les tumeurs desmoplastiques ;

A la progression/rechute après radiothérapie d'une tumeur, il n'existe pas de thérapeutique médicale connue comme efficace. Votre oncologue référent, après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire et prise en compte de vos données cliniques et biologiques, vous propose un traitement avec cette nouvelle molécule. Compte-tenu de son efficacité dans des tumeurs similaires, une stabilisation voire une diminution de la maladie est attendue mais pour une durée qui ne peut

aujourd'hui être précisée. Ce médicament a déjà été utilisé chez plusieurs centaines de patients de tous âges et a été très bien toléré. Seuls 10% des patients ont présenté des effets secondaires notables, essentiellement digestifs (nausées, vomissements) ou de la fatigue. Il n'y a pas de toxicité hématologique avec ce médicament.

Le protocole de traitement et le projet ont été approuvés par la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) en collaboration avec l'ANSM.

Données personnelles

Il ne s'agit pas d'un essai thérapeutique. Néanmoins les informations relatives à votre maladie et à son évolution sous ce traitement seront enregistrées de façon anonyme dans un registre. Il vous sera proposé par votre médecin que les données de tolérance et d'efficacité du médicament que vous recevez soient collectées de façon anonyme dans l'étude SACHA, une étude observationnelle de la SFCE promue et conduite par Gustave Roussy. SACHA a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 23 décembre 2019. Un document à part d'information vous sera remis. Le recueil de ces informations n'est pas obligatoire pour avoir accès au médicament ONC201.

Information sur le produit

L'ONC201 est le premier médicament d'une nouvelle classe de molécules appelée les imipridones. Après fixation sur un récepteur exprimé sur les cellules tumorales, il déclenche la mort cellulaire selon deux mécanismes différents agissant soit au niveau des mitochondries, soit en déclenchant un signal de mort cellulaire. L'ONC201 vous sera administré sous la forme d'une préparation magistrale réalisée par la pharmacie de Gustave Roussy. Cette préparation est remboursée par l'assurance maladie. L'ONC 201 se présente sous la forme de gélules à avaler avec un liquide, en une prise chaque semaine en continu jusqu'à ce que vous ou votre oncologue décidiez de l'arrêter pour efficacité insuffisante ou pour des effets indésirables inattendus ou excessifs éventuels.

Modalités de signalement des effets indésirables par le ou la patient(e)

Dans l'éventualité où un effet indésirable surviendrait, il faudra que vous en informiez immédiatement votre oncologue qui avisera avec vous les mesures à prendre. Ces données seront recueillies pour tous les patients au fur et à mesure dans le cadre de la surveillance de la tolérance de cette prescription.

Votre médecin oncologue est responsable de l'administration et de la surveillance de ce traitement. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Notice d'information aux parents

Traitement d'un gliome diffus de la ligne médiane avec mutation H3K27M en rechute par le médicament ONC201

Information générale

Le médecin oncologue qui suit votre enfant vous propose un traitement par ONC201, traitement du gliome diffus de la ligne médiane ou d'un épendymome ou d'une tumeur desmoplastique avec mutation H3K27M et ou EZHIP surexprimé pour les épendymomes . Ce médicament ne disposant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché, son utilisation en préparation magistrale est soumise à une surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dans le cadre d'un programme d'utilisation thérapeutique spécifique.

Les Gliomes diffus de la ligne médiane sont localisées à plusieurs endroits du cerveau et, quand elles sont situées dans la protubérance ou le pont, on les nomme gliome infiltrant du tronc cérébral. Ce médicament est actuellement à l'étude aux Etats-Unis dans plusieurs indications dont ce type de gliome malin. Des résultats préliminaires ont montré une efficacité de ce médicament utilisé seul dans des cas de progression de gliomes diffus du thalamus après échec d'un premier traitement comprenant de la radiothérapie. Il n'existe pas d'information sur son efficacité dans d'autres situations de gliome diffus de la ligne médiane avec mutation H3K27M.

Les dernières données en vigueur montreraient également une possible efficacité pour d'autres tumeurs pouvant exprimer la mutation H3K27M et la surexpression de EZHIP ; les deux autres pathologies pouvant être impliquées sont les épendymomes et les tumeurs desmoplastiques ;

A la progression/rechute après radiothérapie d'une tumeur, il n'existe pas de thérapeutique médicale connue comme efficace. Le médecin oncologue qui suit votre enfant, après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire et prise en compte des données cliniques et biologiques de la tumeur de votre enfant, lui propose un traitement avec cette nouvelle molécule. Compte-tenu de son efficacité dans des tumeurs similaires, une stabilisation voire une diminution de la maladie est attendue mais pour une durée qui ne peut aujourd'hui être précisée. Ce médicament a déjà été utilisé chez plusieurs centaines de patients de tous âges et a été très bien toléré. Seuls 10% des patients ont présenté des effets secondaires notables, essentiellement digestifs (nausées, vomissements) ou de la fatigue. Il n'y a pas de toxicité hématologique avec ce médicament.

Le protocole de traitement et le projet ont été approuvés par la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) en collaboration avec l'ANSM.

Données personnelles

Il ne s'agit pas d'un essai thérapeutique. Néanmoins les informations relatives à la maladie de votre enfant et à son évolution sous ce traitement seront enregistrées de façon anonyme dans un registre. Il vous sera proposé par le médecin de votre enfant que les données de tolérance et d'efficacité du médicament soient collectées de façon anonyme dans l'étude SACHA, une étude observationnelle de la SFCE promue et conduite par Gustave Roussy. SACHA a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 23 décembre 2019; un document à part d'information vous sera remis. Le recueil de ces informations n'est pas obligatoire pour avoir accès au médicament ONC201.

Information sur le produit

L'ONC201 est le premier médicament d'une nouvelle classe de molécules appelé les imipridones. Après fixation sur un récepteur exprimé sur les cellules tumorales, il déclenche la mort cellulaire selon deux mécanismes différents agissant soit au niveau des mitochondries soit en déclenchant un signal de mort cellulaire. L'ONC201 sera administré à votre enfant sous la forme d'une préparation magistrale réalisée par la pharmacie de Gustave Roussy. Cette préparation est remboursée par l'assurance maladie. L'ONC 201 se présente sous la forme de gélules à avaler avec un liquide, en une prise chaque semaine en continu jusqu'à ce que vous ou le médecin oncologue qui suit votre enfant décidiez de l'arrêter pour efficacité insuffisante ou pour des effets indésirables inattendus éventuels.

Modalités de signalement des effets indésirables par le patient/représentant légal

Dans l'éventualité où un effet indésirable surviendrait, il faudra que vous en informiez immédiatement le médecin oncologue qui suit votre enfant. Il avisera avec vous les mesures à prendre. Ces données seront recueillies pour tous les patients au fur et à mesure dans le cadre de la surveillance de la tolérance de cette prescription.

Le médecin oncologue qui suit votre enfant est responsable de l'administration et de la surveillance de ce traitement.

Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de

déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

B. Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ONC201

Circuit

1. Confirmation du diagnostic neuropathologique et moléculaire par le RENOCLIP-LOC. Un compte –rendu RENOCLIP-LOC est adressé au médecin oncologue qui confirme le diagnostic de gliome diffus de la ligne médiane H3K27M ; ou épendymome ou tumeur desmoplastique avec mutation H3K27M (ou surexpression d'EZH1P).
2. Discussion en RCP moléculaire nationale avec présence d'au moins deux neuro-oncologues pédiatres du Groupe Gliome et/ou neuro-oncologues d'adulte et en présence de l'oncologue du/de la patient (e) (réunion en visio- conférence)
3. Recommandation de traitement par la RCP à partir de l'histoire de la maladie, des traitements antérieurs et des informations moléculaires disponibles (en particulier séquençage réalisé dans le programme FMG2025 ou d'autres programmes).
4. Si le traitement proposé est ONC201, la recommandation écrite issue de la RCP est envoyée au médecin oncologue du/de la patiente et l'information est envoyée en parallèle à la PUI de Gustave Roussy.
5. Le médecin informe le/la patient(e) ou les parents et lui/leur explique la participation à SACHA. Il recueille sa/leur non-opposition à la collecte des données.
6. Après information des parents ou du/de la patient (e), le médecin prescrit ONC201 selon le PUT et l'ordonnance est envoyée à la PUI de Gustave Roussy avec la recommandation de la RCP.
7. Les unités thérapeutiques (traitement pour un mois) sont envoyées par la PUI de Gustave Roussy à la PUI de l'hôpital où le/la patient (e) est pris (e) en charge.
8. La PUI de l'hôpital met à disposition du patient le traitement par rétrocession
9. Les demandes de renouvellement sont faites selon le même circuit sans nouvelle évaluation par la RCP moléculaire nationale
10. Après l'initiation du traitement le médecin enregistre le/la patient(e) dans SACHA et y renseigne le suivi médical et l'évaluation thérapeutique selon les modalités du PUT.

C. Validation du diagnostic par le RENOCLIP-LOC

Le diagnostic de tumeurs gliales malignes avec mutation H3K27M ou surexpression d'EZH1P doit être validé par le RENOCLIP-LOC avant discussion du cas en RCP moléculaire nationale.

RENOCLIP-LOC est le réseau INCA de relecture en Neuro-Oncologie Pathologie avec un correspondant par inter-région, revoyant les cas pédiatriques et adultes. Il y a une réunion nationale tous les 15 jours.

Contact : Pascal Varlet, Saint-Anne

En pratique, le médecin du/de la patient(e) fait une demande de relecture à son correspondant régional ou au niveau national. La relecture nationale porte souvent sur les situations de discordances histo-moléculaires.

Un compte rendu de relecture par RENOCLIP-LOC est envoyé à l'oncologue référent qui le met à disposition de la RCP pour discussion du cas.

D. Recommandation par la RCP moléculaire nationale

La RCP moléculaire nationale se réunit chaque mardi pour discuter des indications thérapeutiques de traitement médicamenteux en fonction des résultats d'analyse moléculaire pour les patients en rechute.

Contact : Imène Hezam (Imene.hezam@gutaveroussy.fr)

En pratique, un formulaire est adressé au contact de la RCP. Le médecin du/de la patiente est invité par participé à la discussion.

Une recommandation écrite est adressée au médecin traitant.

E. Fiche Produit

Conditionnement :

Gélules dosées à 25 mg et 100 mg d'ONC 201, préparées par la PUI de Gustave Roussy

Les gélules à 25mg sont de taille n°5

Les gélules à 100 mg sont de taille n°2

Solution buvable à 40 mg/mL pour les patients en incapacité d'avaler des gélules ;

Toutes les préparations se conservent à température ambiante.

Posologie et modalité d'administration

- Chez l'adulte, 625 mg par voie orale **à jeun** deux fois par semaine (J1 & J2 de chaque semaine).
- Chez l'enfant et l'adolescent, 375 mg/m² par voie orale **à jeun** deux fois par semaine (J1 & J2 de chaque semaine) avec un maximum de 625 mg.

Ci-dessous, les doses recommandées par les essais de phase I chez l'adulte et chez l'enfant.

Patient poids (kg)	ONC201 dose en mg équivalente à 625mg (posologie chez l'adulte)	nombre de gélules par jour	gélule à 25 mg	gélule à 100 mg	posologie réelle	delta poso en mg	delta poso en %
10	145	3	2	1	150	5	3,4
15	197	2		2	200	3	1,5
20	250	4	2	2	250	0	0,0
25	289	3		3	300	11	3,8
30	331	4	1	3	325	-6	-1,8
35	372	4		4	400	3	7,5
40	410	6		4	400	-10	-2,4
45	450	6	2	4	450	0	0,0
50	486	7	3	4	475	14	2,2
55	535	6	1	5	525	-10	-1,9
60	580	6		6	600	-30	3,4
adulte	625	7	1	6	625	0	0,0

Les gélules ne doivent être ni ouvertes ni écrasées.

A avaler avec du liquide, en une prise par semaine.

Précautions d'emploi / mises en garde

Critères d'initiation de traitement :

- Bilan hépatique normal

- Bilan rénal normal
- Nombre absolu de neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$ et de plaquettes $> 100 \times 10^9/l$.

Intervalle QT

Les effets d'ONC201 sur l'intervalle QT n'ont pas encore été étudiés dans une étude dédiée. Par conséquent, l'administration d'ONC201 doit être évitée chez les patients présentant :

- une prolongation de l'intervalle QT/QTc > 470 ms (pour les femmes) et > 450 ms (pour les hommes) à l'ECG réalisée à la visite d'initiation
- une kaliémie inférieure à la normale
- des antécédents de torsades de pointes, hypokaliémie ou antécédent familial de syndrome du QT long

Les produits connus pour allonger l'intervalle QT/QTc doivent être utilisés avec précaution ("<https://crediblemeds.org>")

Un ECG est réalisé avant le début du traitement et à la visite de fin de traitement chez tous les patients.

Un suivi cardiaque par ECG doit être réalisé chez les patients à risque d'allongement du QT à J1 et J3.

Des ECG supplémentaires peuvent être réalisés en fonction de l'état clinique du patient.

Se référer au paragraphe « prise en charge des toxicités ».

Encéphalopathie

Une encéphalopathie de grade ≥ 3 est survenue chez 7/422 (1,7 %) patients qui ont reçu ONC201 à divers doses et schémas thérapeutiques dans le cadre d'essais cliniques et chez 2/6 patients (33 %) qui ont reçu 625 mg par jour d'ONC201. Les patients doivent être surveillés afin de pouvoir déceler les signes et les symptômes d'encéphalopathie tels qu'une altération de l'état mental, une perte de mémoire ou de capacité cognitive, une incapacité à se concentrer, une léthargie et une perte de conscience progressive. Les patients peuvent choisir de prendre ONC201 avant de dormir et il n'est pas recommandé de conduire ou d'utiliser des machines lourdes pendant le traitement par ONC201.

Réaction d'hypersensibilité / anaphylactique

Un cas de réaction d'hypersensibilité grade 2 et un cas de réaction de choc anaphylactique grade 4 ont été rapportés chez des patients traités par ONC201. Se référer au paragraphe « prise en charge des toxicités » ;

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction dédiée n'a été menée avec ONC 201. Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4, 2D6, 1A2, 2C9 et 2C19, incluant les inhibiteurs de la pompe à proton, doit être évitée.

L'administration concomitante d'ONC201 avec la prise de nourriture n'a pas encore été étudiée

Contraception

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Il doit être conseillé aux femmes susceptibles de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par ONC 201. Les patientes doivent utiliser une méthode efficace de contraception (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement ONC 201 et la poursuivre pendant au moins 1 mois après la dernière dose. Les hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible d'être enceinte doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement par ONC201 et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

Grossesse

Sur la base des données issues des études conduites chez l'animal, ONC201 peut entraîner une toxicité foetale lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte permettant d'éliminer un risque associé au produit. L'administration par voie orale d'ONC201 à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse a mis en évidence une foetotoxicité et une tératogénicité. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus si ONC201 est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant son traitement par ONC201.

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test sanguin de grossesse, 72 heures avant de débiter un traitement par ONC201.

Allaitement

On ne sait pas si ONC201 est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets d'ONC201 sur l'enfant allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement et pendant les 2 mois après la prise de la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'effet d'ONC201 sur la fertilité humaine. Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'animal avec ONC201.

Prise en charge des toxicités

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.

En cas de toxicité sévère (= Grade 3 hors anomalies du bilan biologiques ou hématologiques asymptomatiques), ONC201 peut être réintroduit à dose réduite de moitié après résolution de la toxicité à un grade ≤ 1 . ONC201 doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle réapparition d'une toxicité sévère.

En cas de toxicité avec mise en jeu du pronostic vital (= Grade 4 hors anomalies du bilan biologiques ou hématologiques asymptomatiques), ONC201 doit être définitivement arrêté.

Ajustement de la posologie en cas d'allongement de l'intervalle QTc

- $\Delta QTc > 60$ msec mais $QTc < 500$ msec : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , contrôler et si nécessaire corriger les taux d'électrolytes, puis reprendre à dose réduite de moitié après avis d'un cardiologue et surveillance cardiaque par ECG
- $QTc \geq 500$ msec: arrêt définitif. l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement sollicité

Prise en charge des réactions d'hypersensibilité / réactions anaphylactiques

Aucune prémédication n'est indiquée pour l'administration du premier cycle d'ONC201. Cependant si un patient développe une réaction d'hypersensibilité/ réaction anaphylactique pendant le traitement, une prémédication par antihistaminique et/ou corticoïdes doit être envisagée pour les administrations suivantes. Ne pas hésiter à contacter l'équipe coordinatrice.

Grade	Prise en charge
Grade 1	- traitement si cliniquement indiqué et selon la pratique clinique standard (ex : corticoïdes, antihistaminiques et/ou paracétamol).
Grade 2	- traitement selon la pratique clinique standard (ex : antihistaminiques par voie orale ou IV, antipyrétiques, glucocorticoïdes, épinéphrine, bronchodilatateurs, oxygène...) - Prémédication pour les administrations suivantes d'ONC201 avec antihistaminiques, antipyrétiques et/ou antalgiques
Grade 3	- arrêt définitif d'ONC201 - hospitalisation du patient jusqu'à résolution à un Grade ≤ 1 . - traitement selon la pratique clinique standard (ex : antihistaminiques par voie orale ou IV, antipyrétiques, glucocorticoïdes, épinéphrine, bronchodilatateurs, oxygène...) - si pas d'amélioration dans les 24h, se référer à la prise en charge en cas de Grade 4
Grade 4	- arrêt définitif d'ONC201 - admission du patient en unité de soin intensif et surveillance des paramètres hémodynamiques, ventilation mécanique, et/ou perfusion de liquides IV et vasopresseurs si indiqués. Surveillance rapprochée des fonctions vitales. Prise en charge des symptômes et des toxicités selon la pratique clinique standard

- hospitalisation du patient jusqu'à résolution à un Grade \leq 1.

F. Formulaire RCP moléculaire nationale

Modalités de présentation d'un patient en RCP moléculaire :

- remplir cette fiche ci-après (deux pages)
- envoyer le compte-rendu de relecture RENOCLIP-LOC
- comptes rendus imagerie et/ou clinique prouvant la mise en évidence de la rechute ou de la progression
- le CR anapath IHC et/ou biologie moléculaire (si séquençage ou panel effectué)



Compte-rendu RCP Moléculaire Gliome infiltrant de la ligne médiane

NOM:

PRENOM:

Date de naissance: ____/____/____

Sexe: M F

Centre : Choisissez un élément.

Médecin référent: Cliquez pour taper du texte.

Histoire de la maladie

Diagnostic initial: Gliome malin de la ligne médiane Oui Non

Si non, préciser : Cliquez pour taper du texte.

Date du diagnostic initial (biopsie/chirurgie): ____/____/____

Localisation tumeur initiale:

Localisations métastatiques:

Histologie/immunohistochimie: **H3K27M** : Oui Non ; **EZHIP+** Oui Non

Autre :

Biologie moléculaire / Cytogénétique:

(Merci de transmettre les Comptes Rendus relatifs à ces examens)

Validation du diagnostic par le RENOCLIP – LOC (merci d'envoyer le compte-rendu):

Statut de la maladie:

Rechute:

Progression :

Validation radiologique et/ou clinique (merci de fournir le compte-rendu)

Séquençage obtenu par :

FMG2025 / MAPPYACTS / MICCHADO etc... : Choisissez un élément.

Autre :

Numéro d'identification du patient :

Participation essai BIOMEDE 2

Oui Non

Traitement initial

1ère ligne de traitement:

Chimiothérapie : OUI NON

Nom du protocole si applicable :

Début (1ère administration) date: ____/____/____ fin date: ____/____/____

Meilleure réponse à la chimio: CR PR réponse dissociée SD PD

Radiothérapie: début date: ____/____/____ Localisation/type:

Chirurgie: Localisation/type: Date: ____/____/____ R0 R1 R2

Meilleure réponse après cette première ligne : CR PR réponse dissociée SD

2ème ligne de traitement:

Date de progression/rechute: ____/____/____

Localisation :

Chimiothérapie : OUI NON

Nom du protocole si applicable:

Début (1ère administration) date: ____/____/____ fin date: ____/____/____

Meilleure réponse à la chimio: CR PR réponse dissociée SD PD

Radiothérapie: début date: ____/____/____ Localisation/type:

Chirurgie: Localisation/type: Date: ____/____/____ R0 R1 R2

Meilleure réponse après cette première ligne : CR PR réponse dissociée SD

3ème ligne de traitement *si applicable*

Date de progression/rechute: ____/____/____

Localisation :

Chimiothérapie : OUI NON

Nom du protocole si applicable:

Début (1ère administration) date: ____/____/____ fin date: ____/____/____

Case Report Form
Version 1.3 - 09/03/2021

SACHA

Sponsor Protocol N°: CSET: 2019/2848

IR RCB N°: 2019-A01317-50

Secured Access to innovative medicines for
CHildren with cAncer

Sponsor

GUSTAVE ROUSSY
114, rue Edouard Vaillant
94805 Villejuif Cedex 5

Coordinating Investigator

Dr Pablo Berlanga
☎ 01 42 11 41 67
pablo.berlanga@gustaveroussy.fr

☎ 01 42 11 41 67

Data Manager/Project Manager

Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance

Lee Aymar Diakou Ndounga

☎ 01 42 11 61.50

Leeaymar.NDOUNGA-DIAKOU@gustaveroussy.fr

☎ 01 42 11 24 08

Pharmacovigilance

Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance

Dr Salim LAGHOUATI

salim.laghouati@gustaveroussy.fr

☎ 01 42 11 61 00