

E.3 : 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>
<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE</p>	
<p>RATIONNEL ET BUT DE L'ETUDE</p>	<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>Évaluer la survie sans progression des patients non éligibles à la radiothérapie et recevant du valproate comme inhibiteur d'histone d'acétylase 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 épédytome 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 tanicityque 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, RELN-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.