

## PROGRAMME SIOP EPENDYMOE II

### Programme clinique international pour le diagnostic et le traitement d'enfants, adolescents et jeunes adultes présentant un épépendymome

**Phase :** II, III

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

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

**Etat de l'essai :** Ouvert

## Objectif principal

**Programme Global :** 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).

### **Strate 1 : Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle.**

Tester l'hypothèse d'une amélioration de la survie sans évènement 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.

### **Strate 2 : Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables.**

Comparer l'activité de deux chimiothérapies post chirurgicales VEC ou VEC+HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après opération.

### **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.**

Evaluer 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.

## Objectifs secondaires

### **Programme global :**

Etudier les taux d'une chirurgie de seconde intention en comparaison des contrôles historiques.

### **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 recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule.

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.

## **Résumé / Schéma de l'étude**

---

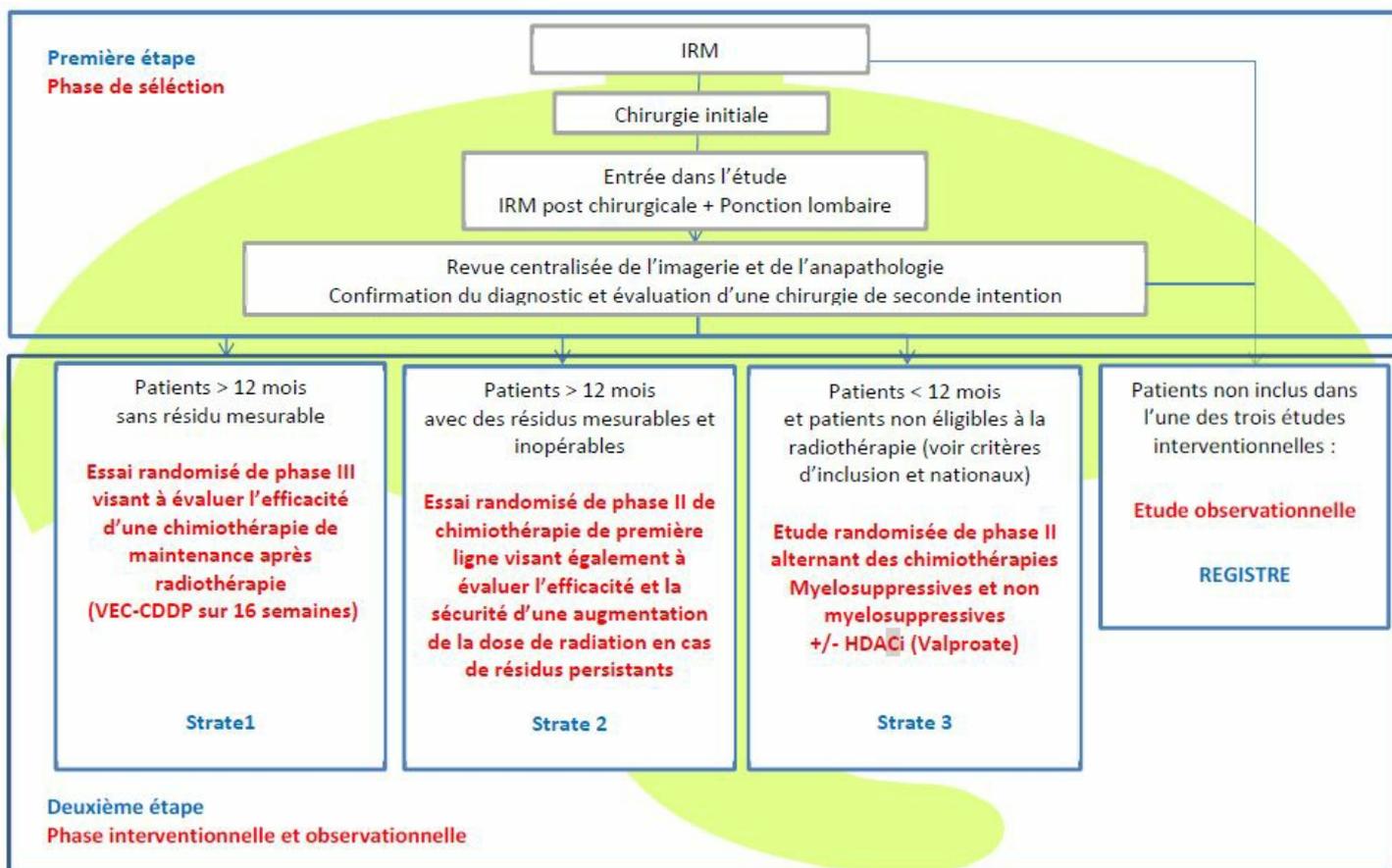
SIOPEX Ependymoma II est un essai multicentrique international destiné aux patients présentant un épépendymome nouvellement diagnostiqué de grade I, II ou III selon la classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

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.

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'anatomopathologie sera également réalisée pour confirmer le diagnostic histologique du patient.

Après chirurgie et revues centralisées d'imagerie et anatomo-pathologie, une seconde opération pourra être proposée aux patients, si envisageable.



## Critères d'inclusion

### Critères d'inclusion au programme global :

- 1 Résidant au sein de l'un des pays participant à l'étude.
- 2 Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic.
- 3 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 tancityque ou anaplasique.
- 4 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).
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Affilié à un régime de sécurité social lorsque cela est requis dans le pays concerné ou bénéficiaire d'un tel régime.

### Critères d'inclusion aux études interventionnelles :

- 1 Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic.
- 2 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.
- 3 Femme en âge de procréer non enceinte ou allaitante (test de grossesse négatif à l'entrée dans l'étude).

- 4 Hommes ou femmes en âge de procréer et acceptant l'utilisation d'un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et 6 mois après la fin de celui-ci.
- 5 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.
- 6 Pas de radiothérapie antérieure.
- 7 Pas de chimiothérapie antérieure (sauf stéroïdes pour strates 2 et 3).
- 8 Pas de maladie coexistente non liée au moment de l'entrée dans l'étude.
- 9 Pas de signe d'infection.
- 10 Fonction médullaire satisfaisante.
- 11 Fonction hépatique satisfaisante.
- 12 Fonction rénale satisfaisante.
- 13 Pas de contre-indication à la radiothérapie et la chimiothérapie.

**Strate 1 :**

- 1 Agé de 12 mois et plus au moment du diagnostic.
- 2 Pas de résidus tumoraux mesurable d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude.
- 3 Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging.

**Strate 2 :**

- 1 Agé de 12 mois et plus au moment de l'entrée dans l'étude.
- 2 Présence de résidus mesurables et non opérables d'emblée d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude.
- 3 Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging.

**Strate 3 :**

- 1 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.

## Critères de non-inclusion

---

**Critères de non inclusion au programme global :**

- 1 Tumeur autre qu'un épédydymome.
- 2 Diagnostic initial antérieur à la date d'ouverture de l'étude SIOP Ependymome II.
- 3 Age  $\geq$  22 ans.
- 4 Patients présentant une épédydymome de type Subépédydymome ou épédydymoblastome.

**Critères de non inclusion aux études interventionnelles :**

- 1 Tumeur d'une tout autre nature qu'un épédydymome intracrânien.
- 2 Date du diagnostic initial antérieure à la date d'ouverture de l'étude SIOP Ependymome II.
- 3 Ependymome de grade I incluant les variants de types myxopapillaires et subépédydymomes.
- 4 Tumeur primaire située au niveau de la moelle épinière.
- 5 Participant à un autre essai médicamenteux pour le traitement de l'épendymome.
- 6 Agé  $\geq$  22 ans au moment de l'inclusion.
- 7 Contre-indication à l'administration de l'un des IMP proposés.
- 8 Sous quelque autre traitement pouvant concurrencer l'activité anti-tumorale des traitements à l'étude.

- 9 Intolérance à la chimiothérapie.
- 10 Intolérance à l'hydratation par voie intraveineuse.
- 11 Mucosites, ulcère gastro-duodéal, maladie inflammatoire de l'intestin, ascite, ou épanchement pleural.

#### Strates 1 et 2 :

- 1 Enceinte ou allaitante.
- 2 Non éligibles à la radiothérapie.
- 3 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.
- 4 Imagerie reste RX malgré tout effort pour clarifier la conclusion IRM.

#### Strate 3 :

- 1 Atteinte rénale et /ou hépatique sévère et pré-existante.
- 2 Antécédents familiaux d'épilepsie sévère.
- 3 Présence de maladie mitochondriale non diagnostiquée auparavant et détectée lors du dépistage réalisé dans le cadre de l'essai.
- 4 Taux d'ammonium sanguin  $\geq 1,5 \times$  LSN.
- 5 Taux de lactate sanguin  $\geq 1,5 \times$  LSN.
- 6 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.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Décembre 2014

Fin estimée des inclusions : Juin 2027

Nombre de patients à inclure : 480 (Strate 1 : 320, Strate 2 : 60, Strate 3 : 100)

## Informations complémentaires

---

#### Etude Biologique Ancillaire :

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 Ependymome II pour l'amélioration des traitements de l'épendymome.

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Christine SOLER  
Investigateur principal

## > Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Pierre-Yves BONDIAU  
Investigateur principal

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

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Jean-Claude GENTET  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Didier FRAPPAZ  
Centre Léon Bérard - CLCC Lyon  
**Téléphone** : 04 78 78 28 81  
**Email** : [didier.frappaz@lyon.unicancer.fr](mailto:didier.frappaz@lyon.unicancer.fr)

## Promoteur(s)

---

### Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Léon Bérard  
**Téléphone** : 04 78 78 27 52

[< PRÉCÉDENT](#)

[^](#)  
**RETOUR AUX RÉSULTATS**

[SUIVANT >](#)