

SYNOPSIS – PROTOCOLE N° IC 2012-07

Titre du projet : Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque (PNET 5 MB- LR) ou de risque moyen (PNET 5 MB-SR).

PNET 5 MB

L'étude PNET 5 MB concerne les enfants atteints de médulloblastome de risque standard (catégorie de patients définie selon les critères de risque classiquement utilisés internationalement jusqu'à présent, y compris lors de la dernière étude européenne de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) HIT-SIOP PNET 4). L'utilisation des facteurs de risque biologique permet aujourd'hui d'adapter l'intensité du traitement et le type d'essai clinique proposé : l'activation de la voie WNT, (reflétée par l'étude du statut de la β -caténine dans les cellules tumorales) et l'âge du patient (on ne tient compte de la voie d'activation que chez les enfants de moins de 16 ans), seront les critères distinguant les patients inclus dans l'étude PNET 5 MB-LR de ceux inclus dans l'étude PNET 5 MB-SR. Les évaluations diagnostiques initiales (imagerie, stadage, histologie et biologie tumorale) sont identiques dans les deux études.

Synopsis – PNET MB – LR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB-LR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
PROMOTEUR	Allemagne : université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase II, concernant les patients âgés de 5 à 16 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> confirmer que le taux de survie sans évènement (EFS) à 3 ans chez les enfants et adolescents atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque reste supérieur à 80% après traitement par une irradiation crânio-spinale à la dose réduite de 18 Gy, avec surimpression locale, sans chimiothérapie concomitante, suivie d'une chimiothérapie d'entretien d'intensité réduite. <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> évaluer le taux de survie globale (OS) et le pattern de rechute dans ce groupe de patients étudier les effets tardifs de cette approche thérapeutique, en se focalisant sur l'état de santé (HUI) (« Health Utilities Index ») et la qualité de la survie, incluant des évaluations simplifiées et standardisées sur le plan neuropsychologique, endocrinien et de l'audition dans l'étude biologique, évaluer de façon prospective un panel d'anomalies tumorales dans les domaines des voies de signalisation et de marqueurs moléculaires anormaux, en utilisant des outils immuno-histochimiques (IHC), des analyses d'expression d'ARN, des analyses d'ADN et en cherchant à savoir si ces marqueurs biologiques sont corrélés avec l'évolution de la maladie dans ce groupe de patients.
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion annuel attendu en Europe est de 10 à 12 patients. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 60 patients pourront être inclus dans cette

<p>POPULATION DE L'ETUDE</p>	<p>étude.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>a) Age au diagnostic supérieur à 5 ans et inférieur à 16 ans. On considère que la date de chirurgie d'exérèse correspond à la date du diagnostic</p> <p>b) Médulloblastome histologiquement prouvé, y compris les variants suivants, selon la classification OMS (2007) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • médulloblastome classique, • médulloblastome nodulaire / desmoplasique <p>c) Pas d'amplification de CMYC ou NMYC</p> <p>d) Médulloblastome de risque standard défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exérèse totale ou subtotale avec une surface de résidu maximale de 1,5 cm² (en coupe axiale où le résidu est le plus important) sur l'imagerie post-opératoire précoce (en principe IRM plutôt que TDM) en relecture centralisée • pas de métastases dans le SNC en IRM en relecture centralisée • pas d'atteinte extra-névraxique clinique patente <p>Les patients ré-opérés d'emblée pour un reliquat et ayant finalement un résidu d'une surface <1,5 cm² seront éligibles si la réintervention est effectuée dans les deux semaines de la première exérèse et si le délai pour débiter la radiothérapie peut être respecté</p> <p>e) Pas de cellule tumorale à l'examen cytologique du produit de cyto centrifugation du LCR prélevé par ponction lombaire en post-opératoire. Envoi d'un tube de sang (obligatoire) et du LCR (recommandé)</p> <p>f) Profil biologique de bas risque défini par l'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par la présence de (i) la mutation somatique de la β-caténine (obligatoire), ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une mutation de la β-caténine, ou (iii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie associée monosomie 6 en CGH array (optionnel).</p> <p>g) Pas d'autre traitement antérieur pour le médulloblastome que la prise en charge chirurgicale</p> <p>h) Début de la radiothérapie en principe dans les 28 jours post-opératoire (accepté jusqu'à J40)</p> <p>i) Vérification de la conformité des critères d'éligibilité. Les patients doivent être inclus dans les 28 jours suivants la première chirurgie (35 jours en cas de deuxième chirurgie). L'inclusion des patients n'est pas possible au-delà 40 jours après la chirurgie ou après le début de la radiothérapie.</p> <p>j) Signes vitaux (Température, FC, TA, FR) dans les normes pour l'âge</p> <p>k) CTC grades < 2 pour les fonctions hépatiques, rénales et hématologiques et auditives (oreille interne)</p> <p>l) Pas de déficit auditif significatif (tympanogramme normal ; audiométrie ne montrant pas de déficit ≥ 20dB à 1-3 kHz)</p> <p>m) Pas de contre-indication médicale à la chimiothérapie ni la radiothérapie telle que certains syndromes prédisposant aux cassures de brins d'ADN (Fanconi, Nijmwegen) ou autres raisons ;</p> <p>n) Pas de contexte évocateurs de syndromes de Turcot et Li Fraumeni.</p> <p>o) Consentement écrit des parents/titulaires de l'autorité parentale et non opposition des patients, y compris pour les études biologiques</p> <p>p) Approbation du CPP, y compris pour les études biologiques</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <p>a) L'un des critères d'inclusion fait défaut</p> <p>b) PNET supra-tentorielles ou du tronc cérébral</p> <p>c) Tumeur tératoïde rhabdoïde atypique</p> <p>d) Médulloepithéliome, épendymoblastome</p>
----------------------------------	---

	<p>e) Médulloblastome à grandes cellules/anaplasique en relecture centralisée</p> <p>f) Profil biologique défavorable défini par l'amplification de MYCC ou MYCN ou par le statut du sous-groupe WNT</p> <p>g) Médulloblastome métastatique (sur l'IRM CS et/ou la détection de cellules tumorales lors de l'analyse du LCR prélevé par PL en post-opératoire)</p> <p>h) Patient préalablement traité pour une tumeur cérébrale ou tout type de tumeur maligne</p> <p>i) Maladies cassantes</p> <p>j) Patientes enceintes</p> <p>k) Patientes sexuellement actives sans contraception fiable</p> <p>l) Patients ne pouvant être suivis régulièrement pour des raisons psychosociales, familiales ou géographiques</p> <p>m) Patients chez qui l'on peut s'attendre à une mauvaise compliance aux règles de prise en charge de la toxicité</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans.</p> <p>Durée de traitement : 39 semaines.</p> <p>Durée de suivi : 3 ans.</p> <p>Durée totale de l'étude : 9 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie pour les patients de faible risque avec une tumeur localisée de type WNT :</u></p> <p>Cerveau : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1,80 Gy</p> <p>Canal rachidien : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Surimpression au niveau de la tumeur primitive : 36 Gy en 20 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Dose totale sur le site primitif : 54 Gy en 30 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p><u>Chimiothérapie :</u></p> <p>La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie.</p> <p>6 cycles alternant Cure A et Cure B.</p> <p>Cure A : (cures 1, 3, 5) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15.</p> <p>Cure B : (cures 2, 4, 6) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1.</p> <p>Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines pour une durée totale de 27 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>Survie sans évènement</p> <p>Survie globale</p> <p>Pattern de rechute</p> <p>Effets tardifs des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonctions endocrines • Audition • Etat neurologique • Etat de santé, cognition, comportement <p>Pertinence des facteurs de risque biologique</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Essai non randomisé, prospectif, multicentrique.</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie sans évènement à 3 ans. La survie sans évènement sera estimée à partir de la date de la première intervention chirurgicale. Seront considérés comme des évènements toute progression ou rechute, toute survenue d'un second cancer et tout décès. L'objectif de l'étude est d'atteindre un taux à trois ans supérieur à 80%.</p> <p>Les résultats seront analysés selon un plan de Fleming multi-étapes modifié, de façon à ne pouvoir arrêter précocement l'essai que si l'on observe un nombre trop élevé d'évènements. Soixante patients doivent être inclus dans l'essai. Deux analyses intermédiaires seront réalisées avant l'analyse finale. Les trois analyses sont prévues lorsque 20 puis 40 et enfin 60 patients seront inclus et</p>

	<p>suis pendant au moins 36 mois. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p> <p>Les calculs des frontières ont été faits en considérant une survie sans événement à 36 mois inférieure ou égale à 80% comme non intéressante (hypothèse nulle), et en contrôlant la puissance, de façon à mettre en évidence dans 88% des cas une survie sans événement à 36 mois égale ou supérieure à 91%. Le risque α d'accepter à tort le protocole est limité à 11%.</p> <p>Le taux observé de survie sans événement à 36 mois sera calculé comme un taux brut, quand tous les patients analysés auront été suivis au moins 36 mois. Lors de ces analyses, si tous les patients étudiés n'ont pas le suivi minimum de 36 mois nécessaire, alors la survie sans événement sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée à la frontière basse correspondante de Fleming.</p>
--	---

Synopsis – PNET MB – SR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB-SR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen
PROMOTEUR	Allemagne : Université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : Stefan RUTKOWSKI Pour la France : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase III, concernant les patients âgés de 5 à 22 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tester si la survie sans événement des enfants et adolescents traités pour un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de risque moyen diffère chez les patients recevant du carboplatine pendant l'irradiation et chez les patients n'en recevant pas (le traitement comprenant une irradiation craniospinale à 23,4 Gy, une surimpression locale de 30,6 Gy suivie d'une chimiothérapie d'entretien) <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • voir PNET 5 MB-SR • analyse comparative entre les deux bras de traitement en ce qui concerne la survie globale, le contrôle tumoral local / pattern de rechute et les effets tardifs des traitements • évaluer la faisabilité du traitement par carboplatine pendant l'irradiation
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion prévu est de 50 patients par an en Europe. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 300 patients pourront être inclus dans l'étude.
POPULATION DE L'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR, sauf:</p> <p>f) Profil biologique de risque moyen défini par l'absence d'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par (i) l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire), associée à une absence de mutation de la β-caténine (obligatoire) et à une monosomie 6 en CGH array (optionnel) ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une absence de mutation de la β-caténine et à une monosomie 6, ou (iii) monosomie 6 en l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie ou de mutation de la β-caténine.</p>

	<p>Les patients de plus de 16 ans qui présentent un médulloblastome avec activation de la voie WNT seront éligibles pour cette étude.</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans. Durée de traitement : 48 semaines. Durée de suivi : 4 ans. Durée totale de l'étude : 10 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie :</u> Voir PNET 5 MB-LR avec ou sans carboplatine 35 mg/m² /jour, 5 jours/ semaine.</p> <p><u>Chimiothérapie :</u> La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie 8 cycles alternant Cure A et Cure B. Cure A : (cures 1, 3, 5, 7) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15. Cure B : (cures 2, 4, 6, 8) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1. Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines, pour une durée totale de 36 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>voir PNET 5 MB-LR + Etude de la faisabilité du traitement par Carboplatine concomitant à la radiothérapie craniospinale</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Le critère de jugement principal est la survie sans événement. L'objectif de l'essai est la comparaison de la survie sans événement chez les patients traités par radiothérapie et 8 cycles de chimiothérapie d'entretien avec et sans carboplatine pendant la radiothérapie. L'administration de carboplatine durant la radiothérapie modifie-t-elle la distribution des temps de survie sans événement ? Hypothèse nulle : La distribution des temps de survie sans événement ne diffère pas chez les patients recevant ou ne recevant pas de la chimiothérapie par carboplatine pendant la radiothérapie.</p> <p>Cette hypothèse sera testée par un test du log-rank bilatéral. Pour des raisons descriptives, seront donnés pour les deux bras les courbes de survie sans événement selon Kaplan-Meier, les quartiles de survie sans événement avec les intervalles de confiance à 95%, et les taux de survie sans événement à 1, 3 et 5 ans.</p> <p>Pour calculer le nombre de patients à inclure, on fait l'hypothèse d'une survie sans événement à 3 ans de 75% chez les patients dans le bras de référence, et d'une amélioration de 10%, chez les patients traités par carboplatine durant la radiothérapie, soit une survie sans événement de 85%. Pour un risque de première espèce de 5%, 6 ans d'inclusion et un suivi de 4 ans, il faut inclure dans l'essai 299 patients, afin d'observer 105 événements dans l'ensemble des deux bras, et garantir une puissance de 80%, par une analyse séquentielle groupée à 3 étapes selon Wang et Tsiatis, avec un paramètre de forme de frontière $\Delta = 0.37$ quand on utilise un test du logrank. Cela correspond à un rythme d'inclusion de 50 patients par an.</p> <p>Trois analyses du critère de jugement principal sont prévues, à moins que l'essai ne soit arrêté avant. L'essai sera terminé, après une analyse intermédiaire, si l'on peut déjà répondre à l'objectif principal lors de cette analyse intermédiaire. Après chaque analyse intermédiaire, le nombre de</p>

	<p>sujets nécessaire peut être recalculé, en fonction des données observées. La période d'inclusion, la durée d'observation, le moment de la deuxième analyse intermédiaire et de l'analyse finale (nombre d'événements nécessaires), entre autres, peuvent alors être adaptés. Si le plan séquentiel à trois étapes de Wang et Tsatis, décrit ci-dessus, n'est pas modifié, la première analyse intermédiaire aura lieu après l'observation de 21 événements, la deuxième analyse intermédiaire après l'observation de 42 événements et l'analyse finale après l'observation de 105 événements. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p>
--	---