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

SIOPEN

Etude internationale multicentrique de phase III randomisée qui évalue et compare 2 stratégies de traitement dans 3 phases thérapeutiques (induction, chimiothérapie à haute dose et radiothérapie) pour les patients atteints de neuroblastome de haut-risque

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes, Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer la survie sans évènement jusqu'à 3 ans pour R1 (thérapie myéloablative), R2 (immunothérapie), R3 (thérapie d'induction), R4 (immunothérapie).
Évaluer la réponse métastatique complète.

Objectifs secondaires

Documenter la survie sans évènement (EFS) et la survie globale (OS) depuis la date de randomisation sur toute la cohorte.
Documenter l'efficacité des 2 traitements d'induction RAPID COJEC et GPOH sur les métastases pendant et après la fin de l'induction.
Evaluer la corrélation de la réponse sur les métastases pendant et après le traitement d'induction avec la survie (EFS et OS).
Documenter l'effet de la CHD (Bu-Mel ou Thiotepa + Bu-Mel) sur la survie sans progression (PFS) et sur la survie globale (OS).
Documenter et comparer la toxicité associée aux traitements d'induction (RAPID COJEC et GPOH).

Documenter et comparer la toxicité aigüe et à long terme des 2 CHD (Bu-Mel ou Thiotepa + Bu-Mel).
Documenter la toxicité à long terme du dinutuximab beta.
Evaluer la relation entre la qualité de la résection chirurgicale de la tumeur primitive, le contrôle local de la maladie et sur la survie.
Evaluer l'impact de la dose de radiothérapie sur le contrôle local de la maladie.
Collecter des données sur les biomarqueurs circulants, la biologie et le profil génomique (cf. manuel de laboratoire) et déterminer leur impact sur la réponse aux traitements, sur l'EFS, sur le PFS et l'OS.

Résumé / Schéma de l'étude

Dans cette étude, plusieurs amendements ont été faits dû à l'amélioration des connaissances médicales et des traitements. On peut aujourd'hui utiliser les résultats obtenus.
La randomisation R0 comparait une chimiothérapie d'induction intensive dose rapide (COJEC) avec et sans G-CSF. Ces résultats ont permis de recommander l'utilisation prophylactique de G-CSF pour tous les patients et a permis d'activer la randomisation R3.
La randomisation R1 comparait deux types de thérapies myéloablatives : carboplatine + étoposide + melphalan (CEM) et busulfan + melphalan (MAT). Les résultats ont permis de recommander l'utilisation de l'association busulfan et melphalan (MAT).
La randomisation R2 a été modifiée en R4 et suggère l'utilisation de ch14.18/CHO en perfusion continue.

Phase d'induction :
Les patients sont randomisés (R3) en 2 bras :
- *Bras A :* les patients reçoivent du G-CSF et une COJEC sur 10 semaines, tous les 10 jours, pour 3 cures :
* Cure A : carboplatine IV de 1h, étoposide IV de 4h et vincristine IV bolus à J0 et J40.
* Cure B : cisplatine IV et vincristine IV bolus à J10, J30, J50 et J70. * Cure C : étoposide IV de 4h, cyclophosphamide et vincristine IV bolus à J20 et J60.
- *Bras B :* les patients reçoivent du G-CSF et du N7 modifié :
* lors des cures 1, 2 et 4 les patients reçoivent du cyclophosphamide IV de 6h à J0 et J1, de la doxorubicine IV démarrant à J0 et sur 3 jours, de la vincristine IV sur 3 jours et du G-CSF.
* lors des cures 3 et 5 les patients reçoivent du cisplatine IV de 1h sur de J0 à J3, de l'étoposide IV de 2h de J0 à J2 et du G-CSF.

Suite à la phase d'induction, une mobilisation et une collecte des cellules souches périphériques sont effectuées suivie d'une excision complète de la tumeur primaire. Les patients ayant une réponse métastatique inadéquate n'autorisant pas l'inclusion dans la randomisation suivante pour la phase de consolidation doivent recevoir 2 cures de TVD (topotécan IV de 30 min sur 5 jours, vincristine pendant 48h une heure après la fin de la perfusion de topotécan et doxorubicine pendant 24h).
Si les patients réunissent par la suite les critères, ils peuvent continuer le protocole et entrer dans la phase de consolidation.

Phase de consolidation :
Suite aux résultats obtenus de R1, les patients reçoivent du busulfan IV de 2h toutes les 6h sur 4 ou 5 jours et du melphalan par voie IV de 15 min au moins 24h après la dernière dose de busulfan.
Les patients reçoivent ce traitement suite à une induction par COJEC en cas de maladie localisée ou suite à une induction par COJEC ou N7 modifié en cas de stade 4 ou 4s avec le gène MYCN amplifié.
La greffe de cellules souches périphériques autologue est effectuée 24h après administration de la dernière dose de melphalan.
Les patients reçoivent une radiothérapie de 21 Gy à raison d'une fraction quotidienne de 1,5 Gy sur le site de la tumeur primaire dans les 2 mois ou 3 mois maximum suivant la transplantation de cellules souches périphériques.

Immunothérapie :
Les patients sont randomisés (R4) en 2 bras :
- *Bras A :* les patients reçoivent du 13-cis-acide rétinoïque PO pendant 2 semaines toutes les 4 semaines et du ch14.18/CHO par voie IV en continu de J8 à J18 et de l'aldesleukin (IL-2) par voie sous cutanée sur 2 périodes de 5 jours : de J1 à J5 et tous les 2 jours lors de l'administration de ch14.18/CHO.

- *Bras B :* les patients reçoivent du 13-cis-acide rétinoïque PO pendant 2 semaines toutes les 4 semaines et du ch14.18/CHO seul par voie IV en continu de J8 à J18. Les patients sont suivis selon les procédures habituelles du centre.

Critères d'inclusion

1 Suivi pendant 5 ans.
2 Autorisation du comité d'éthique local et national.
3 Test de grossesse négatif.
4 Méthode de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude.
5 Consentement éclairé signé incluant l'accord des parents ou du représentant légal.
6 Age > 1 mois et 21 ans maximum.
7 Neuroblastome diagnostiqué (International Neuroblastoma Staging System - INSS).
8 Haut risque défini par : stade 2, 3, 4 ou 4s avec amplification du gène MYCN (INSS) ou stade 4 sans amplification du gène MYCN diagnostiqué depuis > 12 mois (INSS).
9 Matériel tumoral disponible pour déterminer les facteurs pronostiques biologiques.
10 Enregistrement de tous les critères d'éligibilité dans le centre dans les 6 semaines suivant le diagnostic.

Critères de non-inclusion

1 Chimiothérapie antérieure à l'exception d'une cure d'étoposide et de carboplatine. Dans cette situation, la première cure d'induction de Rapid COJEC sera remplacée par une cure d'étoposide et carboplatine.
2 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2002
Fin estimée des inclusions : Septembre 2024
Nombre de patients à inclure : 23300

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Joy BENADIBA
Investigateur principal

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Cyrielle SCOUARNEC
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Carole COZE
Investigateur principal

Promoteur(s)

St. Anna Kinderkrebsforschung

Dernière mise à jour le 30 avril 2024

< PRÉCÉDENT RETOUR AUX RÉSULTATS **SUIVANT >**