

SYNOPSIS – PROTOCOLE N°IC 2015-09 SIOPE ATRT01

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Numéro de référence Institut Curie : IC 2015-09

Version et date : Version 1.6 du 01/07/2025

Titre de l'essai : Essai « parapluie » international prospectif pour les enfants atteints de tumeurs tératoïdes / rhabdoïdes atypiques (ATRT) comprenant une étude randomisée de phase III évaluant la non-infériorité de trois cures de chimiothérapie à haute dose (CHD) par rapport à la radiothérapie focale comme traitement de consolidation.

Acronyme : SIOPE ATRT01

Coordonnateur International : Prof. Michael Frühwald, MD, PhD

Adresse : Swabian Children's Cancer Center
Paediatric and Adolescent Medicine
University Medical Center Augsburg
Stenglinstr. 2; 86156 Augsburg, Germany

Tél, mail : +49 821 400 9201 - michael.fruehwald@uk-augsburg.de

Coordonnateur pour la France : Prof. Franck Bourdeaut

Adresse : Institut Curie - SIREDO
26, rue d'Ulm - 75005 Paris

Tél, mail : +33 1 44 32 44 71 - franck.bourdeaut@curie.fr

Nombre de centres estimés: 10 centres en France

Nombre de patients: 152 patients dans la Partie A.

France : Jusqu'à 48 patients pourront être inclus, toutes parties confondues.

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), gGmbH
Société d'oncologie et d'hématologie pédiatrique Allemande

Représentant légal du Promoteur en France :

Professeur Steven LE GOUILL

Directeur de l'Ensemble Hospitalier

INSTITUT CURIE - 26 rue d'Ulm – 75248 Paris Cedex 05 - FRANCE

Phone: +33 (0)1 56 24 56 30 – Fax: +33 (0)1 53 10 40 29 – Email: drcl.promotion@curie.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

Rationnel :

Les ATRT (« Atypical Teratoid Rhabdoid Tumours ») sont des tumeurs agressives des très jeunes enfants (âge médian inférieur à 2ans), touchant le système nerveux central. Les études rétrospectives démontrent l'agressivité notable de ces tumeurs (EFS à 2 ans d'environ 20%). Des rémissions prolongées, éventuellement sans irradiation, ont été rapportées en introduisant une chimiothérapie myéloablatrice, suggérant un bénéfice possible, mais non démontré formellement, de la chimiothérapie à hautes doses avec réinjection de cellules souches. La place de l'irradiation est elle-même controversée, compte-tenu en particulier du jeune âge des enfants à traiter. Les meilleurs taux de rémission (EFS à 2 ans de 50%) ont été obtenus par un protocole prospectif comprenant une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien longue (51 semaines), de nombreuses administrations de chimiothérapie intrathécales, et une irradiation précoce. Les séquelles à long terme restent néanmoins préoccupantes. Des modifications de ce traitement doivent donc être étudiées afin d'en réduire la toxicité.

L'étude SIOPE ATRT01 vise à évaluer l'efficacité de 2 stratégies thérapeutiques : 1 - Trois cures de chimiothérapie à haute dose comme traitement de consolidation après une chimiothérapie conventionnelle et 2 - La radiothérapie comme traitement de consolidation associée à une chimiothérapie conventionnelle.

Comme plus de 70 % des patients atteints d'ATRT sont diagnostiqués avant l'âge de 3 ans, l'étude inclut un essai randomisé, pour évaluer de façon prospective chez cette population vulnérable, si 3 cures de chimiothérapie à haute dose comme traitement de consolidation après une chimiothérapie conventionnelle sont non inférieures à la radiothérapie en termes de survie globale à 2 ans (critère d'évaluation principal).

Etude neuropsychologique

Bien que les effets tardifs des tumeurs cérébrales pédiatriques soient bien établis et que le suivi des aspects neuropsychologiques et de la qualité de vie dans les essais sur les tumeurs cérébrales pédiatriques soit communément réalisé, les connaissances sur les séquelles neuropsychologiques et l'impact sur la qualité de vie chez les patients atteints d'ATRT sont encore rares. Les résultats concernant ces patients sont généralement combinés avec ceux d'autres entités rhabdoïdes ou avec ceux des patients atteints d'ATRT en tant que sous-groupe de tumeurs cérébrales dans le cadre d'études plus vastes. Le besoin d'études spécifiques sur les effets tardifs chez ces patients est encore plus crucial si l'on considère que le jeune âge au moment du traitement des tumeurs cérébrales traitées par radiothérapie est associé à des séquelles cognitives plus importantes. Avec l'augmentation des taux de survie, la question des effets neuropsychologiques tardifs et des questions de qualité de vie doit être prise en compte pour le développement de nouveaux traitements médicaux et est nécessaire pour mieux comprendre les besoins des patients concernés en matière de participation et de réintégration après le traitement. Il est donc important de comparer les séquelles cognitives et les effets tardifs chez les patients traités par radiothérapie par rapport aux patients traités par chimiothérapie à haute dose. En outre, il est important de valider les facteurs de risque communément connus pour les effets tardifs chez les patients atteints de tumeurs cérébrales pédiatriques pour la cohorte ATRT.

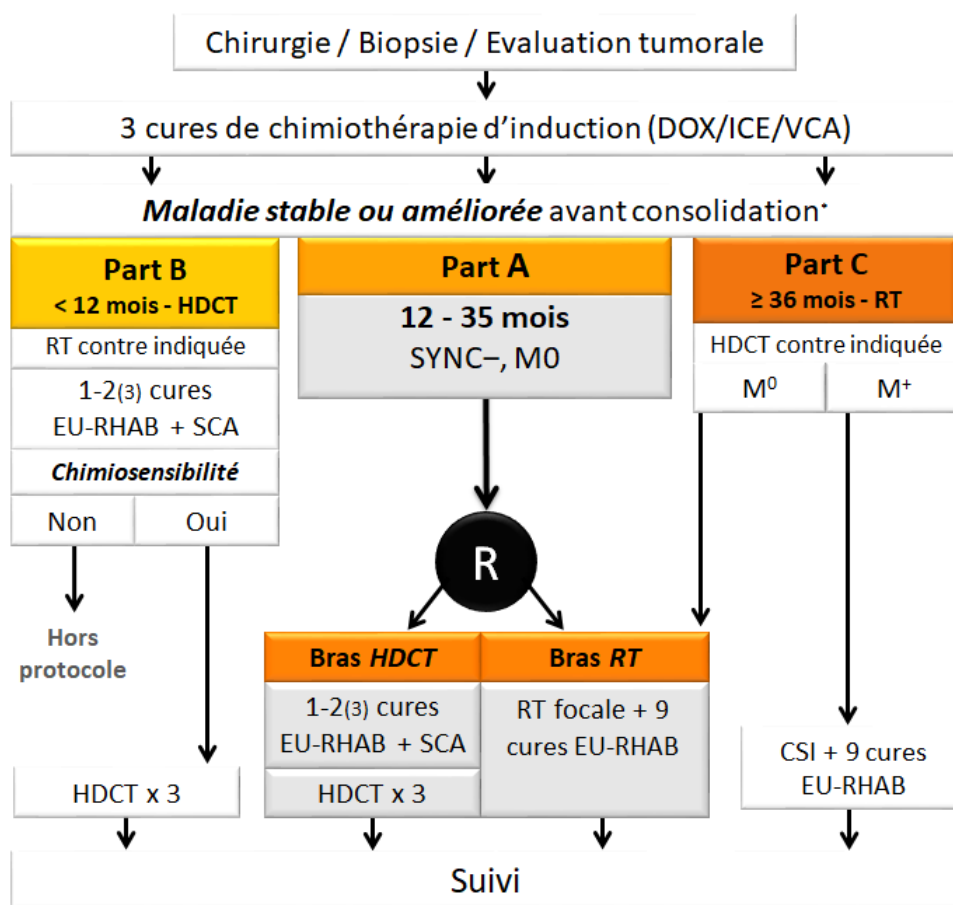
Indication :

Patients atteints de tumeur tératoïde / rhabdoïde atypique (ATRT), quel que soit le site ou le stade.

Méthodologie :

Essai prospectif « parapluie » en ouvert, international, multicentrique, comprenant une étude randomisée de phase III évaluant la non-infériorité de 3 cures de chimiothérapie à haute dose (CHD) par rapport à une radiothérapie focale (RT) plus une chimiothérapie standard comme mesure de consolidation après une chimiothérapie conventionnelle chez des enfants atteints d'ATRT, âgés de 12 à 35 mois au moment de la consolidation.

Schéma de l'essai



* PDM+/SYNC+: Merci de contacter l'équipe de coordination de l'essai

* Chimiosensibilité : au moins une certaine réduction de la charge de morbidité (voir page 67)

* Pas de chimiothérapie concomittant avec CSI

Objectifs principaux**Partie A (randomisée)**

Evaluer la non-infériorité de 3 cures de chimiothérapie à haute dose (CHD), par rapport à une radiothérapie (RT) focale associée à une chimiothérapie conventionnelle comme traitement de consolidation après une chimiothérapie conventionnelle chez des enfants atteints d'ATRT âgés de 12 à 35 mois au moment du traitement de consolidation

Partie B (non-randomisée)

Évaluer l'efficacité de 3 cures de CHD comme traitement de consolidation après une chimiothérapie conventionnelle chez les enfants atteints d'ATRT âgés de moins de 12 mois au moment de la CHD ou présentant des contre-indications à la RT et non éligibles à la randomisation dans le cadre de la partie A.

Partie C (non-randomisée)

Evaluer l'efficacité de la RT comme traitement de consolidation associée à une chimiothérapie de type conventionnel par rapport à des témoins historiques, chez les enfants atteints d'ATRT âgés de ≥ 36 mois ou présentant des contre-indications à la CHD et inéligibles à la partie A.

Critère d'évaluation principal pour toutes les parties

Survie globale (OS) à 2 ans (pour la partie A : non-infériorité du bras CHD)

Objectifs et Critères d'évaluation secondaires**Partie A**

- Evaluer la non-infériorité, par l'évaluation de la survie globale à 5 ans, de trois cures par CHD par rapport à une RT focale associée à une chimiothérapie conventionnelle.
- Comparer les résultats neurocognitifs dans les deux bras de traitement avant la randomisation, 2 et 5 ans après la randomisation, incluant la manifestation et la quantification de la supériorité des performances neuropsychologiques chez les enfants et les adolescents atteints d'ATRT après un traitement par CHD, par rapport à ceux traités par RT ; identifier les facteurs de risque liés aux différences de résultats.
- Comparer la qualité de vie dans les deux bras de traitement avant la randomisation, 2 et 5 ans après la randomisation.
- Comparer la survie sans événement (EFS), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) entre les deux bras et par rapport aux témoins historiques.
- Comparer l'incidence et la gravité des événements indésirables (EI) dans chacun des bras.
- Comparer l'incidence et la gravité des effets tardifs dans chacun des bras.
- Évaluer la réponse à la chimiothérapie d'induction et la comparer à celle des contrôles historiques.

Partie B

Évaluer l'efficacité, par évaluation de la survie globale à 5 ans, de trois cures de CHD comme traitement de consolidation après une chimiothérapie de type conventionnel chez des enfants atteints d'ATRT âgés de moins de 12 mois au moment de la CHD et non éligibles à la randomisation dans la partie A, par rapport à des contrôles historiques.

Partie C

Évaluer l'efficacité, par évaluation de la survie globale à 5 ans, de la RT comme traitement de consolidation, combinée à une chimiothérapie de type conventionnel chez des enfants atteints d'ATRT âgés ≥ 36 mois et non éligibles à la randomisation dans la partie A, par rapport à des contrôles historiques.

Parties B et C

- Évaluer les résultats neurocognitifs dans les cohortes suivant l'induction au moment du diagnostic, 2 et 5 ans après le diagnostic.
- Évaluer la qualité de vie dans les cohortes suivant l'induction au moment du diagnostic, 2 et 5 ans après le diagnostic.
- Comparer l'EFS et la PFS à celles des contrôles historiques
- Évaluer l'incidence et la gravité des EI
- Évaluer l'incidence et la gravité des effets tardifs
- Évaluer la réponse à la chimiothérapie d'induction et la comparer à celle des contrôles historiques.

Objectifs tertiaires/exploratoires (toutes les parties)

- Identifier et décrire de nouveaux facteurs de risque cliniques et biologiques chez les enfants atteints d'ATRT
- Explorer la relation entre les sous-groupes moléculaires définis par les tests de méthylation 850k méthylation et les caractéristiques cliniques
- Évaluer la faisabilité d'une évaluation de référence (imagerie et pathologie, génétique moléculaire, prélèvements de liquide céphalo-rachidien (LCR) et d'échantillons biologiques) pour tous les patients inclus.
- Détecter, quantifier et identifier les facteurs de risque d'augmentation des séquelles cognitives au fil du temps après traitement, parmi les patients des trois parties de l'étude.
- Comparer les fonctions cognitives des enfants aux résultats des patients atteints d'autres entités tumorales du système nerveux central.

Evaluation

Efficacité :

Réponse à trois cures de chimiothérapie d'induction. Réponse à la thérapie de consolidation (CHD ou RT) définie par : Rémission complète, rémission partielle (RP) ou maladie stable (MS) de toutes les manifestations (tumeur primaire).

Sécurité / toxicité :

Surveillance de toutes les manifestations de toxicité telles que définies dans la version 5.0 des critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE v5.0). Les décès toxiques dans le bras CHD et les toxicités de grade III et IV seront particulièrement surveillés et pourront entraîner une interruption prématurée si elles atteignent un certain niveau.

Etude neuropsychologique**Objectifs :**

- Connaître les conséquences de la maladie et des traitements à un stade précoce sur le développement cognitif des enfants (notamment linguistique, fonctions de mémoire, capacités d'attention et de concentration).
- Déterminer les différences d'effets tardifs possibles entre les différents groupes sur le développement cognitif des patients.

Déroulement :

Les patients participeront à 3 séances de tests standardisés et normalisés en fonction de l'âge :

- 1) A la fin du traitement d'induction (3 premiers cycles de chimiothérapie)
- 2) Environ 2 ans après la fin du traitement d'induction
- 3) Environ 5 ans après la fin du traitement d'induction.

Critères d'éligibilité**Etude Parapluie :****Critères d'inclusion**

1. Âge au moment du diagnostic : de la naissance à 18 ans.
2. Pathologie compatible avec une ATRT et avec une perte d'INI1/BRG1, et/ou une altération biallélique de SMARCB1 ou SMARCA4 confirmé par le laboratoire de référence.
3. Consentement éclairé écrit / oral, conformément à la législation nationale. En France, le consentement doit être signé par chaque titulaire de l'autorité parentale ou le(s) représentant(s) légal(aux).
4. Utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement pour les patientes en capacité de procréer.

Critères d'exclusion

1. Chimiothérapie antérieure ou concomitante dirigée contre la tumeur (plus d'un cycle de traitement standard, RT ou thérapie ciblée, autres que dans le cadre de l'essai SIOPE ATRT01.
2. Contre-indication à l'un des médicaments de chimiothérapie conventionnelle prévus, selon les RCP des médicaments.
3. Hypersensibilité aux composés actifs ou à d'autres excipients contenus dans l'un des médicaments expérimentaux, listés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
4. Participation à un autre essai clinique thérapeutique.
5. Toute infection en cours, non contrôlée et cliniquement significative (virale, bactérienne ou fongique).

6. Vaccination par un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou vaccination par un vaccin vivant atténué prévu pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant la dernière administration de traitement.
7. Antécédents ou présence de pneumopathie interstitielle non infectieuse nécessitant un traitement par corticoïdes.
8. Grossesse ou allaitement.

PARTIE A

Critères d'inclusion

1. Patient inclus dans l'essai parapluie.
2. Patient ayant reçu 3 cures de chimiothérapie d'induction, tel que prévu par le protocole, et présentant une maladie stable ou en réponse après l'induction.
3. Âge prévu de 12 à 35 mois au moment de la thérapie de consolidation (RT ou CHD).
4. Consentement éclairé pour la randomisation conformément à la législation nationale.
5. ATRT confirmée par revue centralisée de l'histopathologie.
6. IRM et examen du LCR après 3 cures de chimiothérapie montrant une maladie stable ou en réponse (revue centralisée).
7. Alanine transaminase (ALAT) ou aspartate transaminase (ASAT) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
8. Créatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ et débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré dans les valeurs normales publiées définies en fonction de l'âge, selon les méthodes standard nationales.
9. Fraction d'éjection $\geq 50\%$ ou fraction de raccourcissement $\geq 29\%$ en échocardiographie.

Critères d'exclusion

1. Chimiothérapie antérieure ou concomitante dirigée contre la tumeur, RT ou thérapie ciblée, autres que dans le cadre de l'essai SIOPE ATRT01.
2. Maladie métastatique au diagnostic primaire.
3. Tumeurs rhabdoïdes multifocales synchrones.
4. Au moment de l'inclusion, diarrhée de grade 3 ou plus selon le CTCAE v5.0, si non contrôlée malgré un traitement de support optimal.
5. Antécédents ou présence d'une maladie cardiaque cliniquement significative, y compris, mais sans s'y limiter, l'une des maladies suivantes, si elle n'est pas contrôlée malgré des soins de support optimaux :
 - a. Tachyarythmie ventriculaire soutenue
 - b. Fibrillation ventriculaire ou torsade de pointes
6. Au moment de l'inclusion, bradycardie définie par une fréquence cardiaque persistante $< 50/\text{minute}$ si elle n'est pas contrôlée malgré un traitement de support optimal.
Électrocardiogramme de dépistage avec un QT corrigé par la formule de Bazett (QTcB) $> 450 \text{ ms}$ s'il n'est pas contrôlé malgré un traitement de support optimal.
7. Hypertension pulmonaire diagnostiquée par un cardiologue pédiatre, avec des signes indirects (échocardiographie) ou directs (pression de l'artère pulmonaire $\geq 25 \text{ mmHg}$).

8. Contre-indication aux traitements de chimiothérapie prévus au protocole, selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
9. Infection active connue par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
10. Participation à un autre essai clinique thérapeutique.
11. Patients sous anticoagulants dérivés de la coumarine.
12. Antécédents de thrombose ou de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS).
13. Toute infection en cours, non contrôlée et cliniquement significative (virale, bactérienne ou fongique).
14. Neutropénie ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) durant 6 semaines à compter du début de la précédente cure de chimiothérapie.
15. Hypersensibilité aux composés actifs ou à d'autres excipients contenus dans l'un des médicaments expérimentaux, listés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
16. Vaccination par un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou vaccination par un vaccin vivant atténué prévu pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant la dernière administration de traitement.
17. Antécédents ou présence de pneumopathie non infectieuse nécessitant un traitement par corticoïdes
18. Grossesse ou allaitement.

PARTIE B

Critères d'inclusion

1. Patient inclus dans l'essai parapluie.
2. Patient ayant reçu 3 cures de chimiothérapie d'induction, tel que prévu par le protocole.
3. Non éligible à la radiothérapie (par exemple, âge < 12 mois ou autres contre-indications).
4. Non éligible pour l'essai randomisé (partie A) (par exemple, refus de la randomisation).
5. Consentement éclairé conformément à la législation nationale.
6. ATRT confirmée par revue centralisée de l'histopathologie.
7. IRM et examen du LCR après 3 cures de chimiothérapie, montrant une sensibilité cliniquement significative à la chimiothérapie (revue centralisée).
8. $ALAT$ ou $ASAT \leq 3,0 \times ULN$, bilirubine $\leq 1,5 \times ULN$
9. Créatinine $\leq 1,5 \times ULN$ et DFG mesuré dans les valeurs normales publiées définies en fonction de l'âge, selon les méthodes standard nationales.
10. Fraction d'éjection $\geq 50\%$ ou fraction de raccourcissement $\geq 29\%$ en échocardiographie.

Critères d'exclusion

1. Chimiothérapie antérieure ou concomitante dirigée contre la tumeur, RT ou thérapie ciblée, autres que dans le cadre de l'essai SIOPE ATRT01.
2. Au moment de l'inclusion, diarrhée de grade 3 ou plus selon le CTCAE v5.0, si non contrôlée malgré un traitement de support optimal.
3. Antécédents ou présence d'une maladie cardiaque cliniquement significative, y compris, mais sans s'y limiter, l'une des maladies suivantes, si elle n'est pas contrôlée malgré des soins de support optimaux :
 - a. Tachyarythmie ventriculaire soutenue
 - b. Fibrillation ventriculaire ou torsade de pointes,
 - c. Bradycardie actuelle définie par une fréquence cardiaque persistante <50/minute.
 - d. Électrocardiogramme de dépistage avec un QTcB > 450 ms
4. Hypertension pulmonaire diagnostiquée par un cardiologue pédiatre, avec des signes indirects (échocardiographie) ou directs (pression de l'artère pulmonaire ≥25mmHg).
5. Contre-indication aux traitements de chimiothérapie prévus au protocole, selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
6. Infection active connue par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
7. Participation à un autre essai clinique thérapeutique.
8. Patients sous anticoagulants dérivés de la coumarine.
9. Antécédents de thrombose ou de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS).
10. Toute infection en cours, non contrôlée et cliniquement significative (virale, bactérienne ou fongique).
11. Neutropénie (ANC <0,5 x10⁹/L) durant 6 semaines à compter du début de la précédente cure de chimiothérapie.
12. Hypersensibilité aux composés actifs ou à d'autres excipients contenus dans l'un des médicaments expérimentaux, listés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
13. Vaccination par un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou vaccination par un vaccin vivant atténué prévu pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant la dernière administration de traitement.
14. Antécédents ou présence de pneumopathie non infectieuse nécessitant un traitement par corticoïdes
15. Grossesse ou allaitement.

PARTIE C

Critères d'inclusion

1. Patient inclus dans l'essai parapluie.
2. Patient ayant reçu 3 cures de chimiothérapie d'induction, tel que prévu par le protocole.
3. Age ≥ 36 mois

OU

4. CHD contre-indiquée

OU

5. Patient non éligible pour l'essai randomisé (partie A)

6. Consentement éclairé conformément à la législation nationale.
7. ATRT confirmée par revue centralisée de l'histopathologie.
8. IRM et examen du LCR après 3 cures de chimiothérapie montrant une maladie stable ou en réponse (revue centralisée).
9. ALAT ou ASAT $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
10. Créatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ et DFG mesuré dans les valeurs normales publiées définies en fonction de l'âge, selon les méthodes standard nationales.
11. Fraction d'éjection $\geq 50\%$ ou fraction de raccourcissement $\geq 29\%$ en échocardiographie.

Critères d'exclusion

1. Chimiothérapie antérieure ou concomitante dirigée contre la tumeur, RT ou thérapie par petites molécules, autres que dans le cadre de l'essai SIOPE ATRT01.
2. Contre-indication aux traitements de chimiothérapie prévus au protocole, selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
3. Participation à un autre essai clinique thérapeutique.
4. Toute infection en cours, non contrôlée et cliniquement significative (virale, bactérienne ou fongique).
5. Hypersensibilité aux composés actifs ou à d'autres excipients contenus dans l'un des médicaments expérimentaux, listés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
6. Vaccination par un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou vaccination par un vaccin vivant atténué prévu pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant la dernière administration de traitement.
7. Antécédents ou présence de pneumopathie non infectieuse nécessitant un traitement par corticoïdes
8. Grossesse ou allaitement.

Considérations éthiques

L'essai clinique doit être conduit conformément :

- Aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki,
- Aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6 (R2), du 15 décembre 2016 et ses révisions ultérieures),
- Au Règlement Européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain,
- Au Règlement Général de Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi 78-17 du 6 janvier 1978 (aussi appelée « Loi Informatique et Libertés ») dans sa dernière version en vigueur,
- Aux dernières lois de bioéthique en vigueur.

L'étude sera approuvée par un comité d'éthique (comité de protection des personnes) préalablement à son démarrage.

Bénéfices, contraintes et risques potentiels liés à l'essai SIOPE ATRT01 :

Bénéfices

L'essai SIOPE ATRT01 n'utilise que des traitements déjà utilisés en soin courant chez les enfants, mais qui sont évalués en combinaison ou dosés différemment dans le cadre de l'essai.

A titre individuel, les participants bénéficieront d'un suivi de la plus haute qualité possible grâce

aux examens détaillés ainsi qu'à la double évaluation centralisée des résultats d'examen et du plan de traitement par radiothérapie. Les résultats individuels des tests neuropsychologiques apporteront des informations importantes sur le développement des participants, contribueront à une réintégration dans la vie quotidienne adaptée à l'enfant et à la mise en place de mesures de soutien individualisées. Plus globalement, l'étude SIOPE ATRT01 contribuera à optimiser le traitement des enfants atteints d'ATRT, à mieux connaître les conséquences de la maladie et des traitements afin d'envisager des mesures de soutien les plus adaptées possibles.

Contraintes et risques

Les contraintes de l'étude SIOPE ATRT01 correspondent aux contraintes de suivi de routine de la maladie et des traitements. L'étude n'utilise que des traitements déjà utilisés en soin courant chez les enfants, mais qui sont évalués en combinaison ou dosés différemment dans le cadre de l'essai. La durée de la chimiothérapie à haute dose sans radiothérapie est légèrement plus courte dans l'ensemble, mais cet avantage est contrebalancé par le fait que les durées d'hospitalisation peuvent être plus longues avec la chimiothérapie à haute dose. Les enfants traités par chimiothérapie à haute dose sont également susceptibles d'être hospitalisés plus longtemps que les patients inclus dans le groupe standard.

Nom du médicament (DCI)	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Doxorubicine	Solution pour perfusion	IV	37,5 mg / m ² J1, J2
Ifosfamide	Poudre pour usage parentéral	IV	2000 mg / m ² J1, J2, J3
Carboplatine	Solution pour perfusion	IV	500 mg / m ² J1
Etoposide	Solution à diluer pour perfusion	IV	100 mg / m ² J1, J2, J3
Etoposide phosphate	Lyophilisat pour usage parentéral	IV	100 mg / m ² J1, J2, J3
Vincristine	Solution injectable	IV	1,5 mg / m ² (max. 2 mg) J1, J8
Cyclophosphamide	Poudre pour solution injectable	IV	1500 mg / m ² J1
Actinomycine D	Poudre pour solution injectable	IV	0,025 mg / kg J1, J2
Méthotrexate	Solution injectable	Intraventriculaire	• < 2 ans : 0,5 mg • 2 - 3 ans : 1 mg • > 3 ans : 2 mg Avec DOX : J1 à J4 Avec ICE : J1 à J4 Avec VCA : J2, J3

E) ANALYSE STATISTIQUE

Approche Bayesienne

Nombre de patients à recruter dans la partie A (randomisée): $n=2 \times 76 = 152$

Erreur de type 1 : En supposant que HR CHD versus RT=1,5, sur 100 000 simulations, la fréquence relative d'une affirmation finale de non-infériorité de la CHD par rapport à la RT était de 0,0544.

Puissance : Dans l'hypothèse d'une HR CHD versus RT=1, sur 100 000 simulations, la fréquence relative de l'affirmation finale de non-infériorité de la CHD par rapport à la RT était de 0,7127.

F) DUREE ESTIMEE DE L'ESSAI

Durée prévisionnelle des inclusions : 5 ans

- 1^{ère} inclusion dans l'essai : 15/07/2021
- Fin prévisionnelle de la période d'inclusion : 14/07/2026

Durée de traitement : 1 an

Période de suivi :

- 2 ans pour le critère d'évaluation principal
- Jusqu'à 5 ans pour l'étude neuropsychologique

Durée globale de l'essai : La durée de l'essai dépendra du recrutement des patients dans la partie randomisée. Nous prévoyons 8 ans pour atteindre le critère d'évaluation principal de la partie A.