

E.1 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

Titre complet	Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie: essai POLCA
Acronyme	POLCA
Investigateur coordonnateur	Pr Jean-Yves Delattre, Service Neurologie 2 Mazarin, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les patients atteints de gliomes anaplasiques, avec codélétion 1p19q, traités par radiothérapie et chimiothérapie (PCV) présentent des risques de détérioration neurocognitive dans les années suivantes. Nous faisons l'hypothèse que retarder la réalisation du traitement par radiothérapie jusqu'à la progression tumorale pourrait réduire le risque de détérioration neurocognitive sans nuire à la survie globale.
Objectif et critère d'évaluation principal	Evaluer l'effet du report de la radiothérapie sur le temps de survie sans détérioration neurocognitive chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	• Evaluer la survie sans progression • Evaluer la survie globale • Evaluer l'évolution de la dégradation neurocognitive dans le temps. • Evaluer le délai d'apparition d'une dégradation neurocognitive sévère • comparer les performances cognitives des patients dans chaque bras à 3, 5, 7 et 10 ans. • Corréler la dégradation neurocognitive avec la santé, la qualité vie (QOL), l'anxiété, la dépression, la fatigue, la plainte cognitive et les activités de la vie quotidienne • Corréler les paramètres dosimétriques à l'évolution neurocognitive • Evaluer l'évolution de la qualité de vie • Evaluer le pourcentage de patients qui peuvent reprendre une activité professionnelle et la durée de cette activité. • Déterminer l'évolution de l'indice de Karnofsky et le délai avant détérioration de l'indice de Karnofsky à <70 • Réaliser des études translationnelles afin d'identifier des marqueurs moléculaires prédictifs et pronostiques • Evaluer le taux de réponse radiologique • Evaluer la toxicité
Schéma expérimental	Etude multicentrique randomisée
Population concernée	Patients avec un gliome anaplasique 1p/19q codéléte
Critères d'inclusion	• La confirmation histologique de la tumeur anaplasique par une relecture centralisée

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	• Tumeur co-deleted for 1p and 19q • Age ≥ 18 ans • Traité par PCV • Tumeur nouvellement diagnostiquée (délai ≤ 3 mois depuis le diagnostic) • Patient capable et d'accord pour réaliser les évaluations neurocognitives et les échelles de qualité de vie. • Indice de Karnofsky ≥ 60 • Les valeurs de laboratoire obtenues ≤ 21 jours avant l'enregistrement suivantes: • Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles $\geq 1500 /\text{mm}^3$ • Valeur absolue de plaquettes $\geq 100\,000 /\text{mm}^3$ • Hémoglobine $> 9.0 \text{ g/dL}$ • Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ à la normale • SGOT (AST) $\leq 3 \times$ à la normale • Test de grossesse urinaire ou sanguin négatifs pour les femmes en âge de procréer ≤ 7 jours avant l'inclusion. • signature du consentement éclairé.
	• Femmes enceintes ou allaitantes. • Hommes ou femmes en âge de procréer qui ne veulent pas utiliser une contraception appropriée au cours de cette étude et pour un maximum de 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie. • Avoir reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie pour une tumeur du système nerveux central antérieurement. • Maladies (comorbidités systémiques) concomitantes graves qui rendrait inadéquate l'entrée dans l'étude du patient ou entraverait de manière significative l'évaluation de la sécurité et de la toxicité des traitements prescrits. • Immunodépression grave (autre que celle liée aux stéroïdes concomitants). • Maladie intercurrente non contrôlée ou situations psychiatriques sévères/risques psycho-sociaux qui limiteraient le respect des exigences de l'étude. • Traitement par tout autre agent expérimental qui serait considéré comme un traitement pour la tumeur primitive. • Autre tumeur maligne dans les 5 ans avant l'inclusion. Exceptions: cancer de la peau non mélanique ou carcinome in situ du col de l'utérus. • Contre-indication au CCNU: hypersensibilité au CCNU, allergie au blé, association à une vaccination contre la fièvre jaune. • Contre-indication à la Procarbazine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la procarbazine, association à un vaccin contre la fièvre jaune • Contre-indication à la vincristine: hypersensibilité à la vincristine, trouble neuromusculaire (par exemple maladie de Charcot-Marie Tooth), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère.
Traitement(s) à l'essai	Groupe contrôle: radiothérapie suivie par 6 cycles de PCV Groupe expérimental: 6 cycles de PCV
Traitement de référence	- Radiothérapie : 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy en utilisant

	la technique IMRT. - Les cycles de PCV sont de 6 semaines Chimiothérapie PCV est donné par: Jour 1: CCNU 110 mg / m² par voie orale; Jours 8 et 29: Vincristine 1,4 mg / m² IV; Jours 8 à 21: Procarbazine 60 mg / m² par voie orale
Autres actes ajoutés par la recherche	Les tests neurocognitifs seront effectués avant le début du traitement, puis tous les ans.
Risques ajoutés par la recherche	Pas de risques ajoutés
Déroulement pratique	Les tests neurocognitifs seront annuels et faits par un neuropsychologue certifié. L'examen clinique et l'IRM avec contraste : - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. La réponse tumorale sera évaluée à l'aide des critères RANO. La qualité de vie sera testée : - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. Après chaque examen clinique suite à la progression de la tumeur, les tests de la qualité de la vie et de l'IRM seront répétés tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois.
Nombre de sujets sélectionnés	Nombre maximum: 280 patients inclus à un taux annuel de 40, suivi jusqu'à la fin de l'étude (9 ans)
Nombre de centres	35 (centres du réseau POLA)
Durée de la recherche	La Durée d'inclusion est de 7 ans. La durée totale est de 9 ans. L'Étude se terminera dans les 9 ans avec une probabilité de 90%
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	1 à 2 patients par an et par centre
Analyse statistique	Etude randomisée basée sur la méthodologie séquentielle de test triangulaire aléatoire. Le critère d'évaluation principal sera la survie sans détérioration neurocognitive. La survie sans détérioration neurocognitive (quelle que soit la cause de la détérioration, à savoir la toxicité ou la progression de la tumeur) est définie comme le temps entre l'inclusion jusqu'à l'échec dans l'un des 6 domaines cognitifs qui seront explorés (c'est à dire la mémoire, la mémoire de travail, le langage, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives cognitives, les fonctions exécutives comportementales) ou du décès quel qu'en soit la cause, selon la première éventualité.
Source de financement	PHRC/INCA
Comité de Surveillance Indépendant prévu	OUI