

E.6 : ESSAI POSEIDON

Nombre de Centres Investigateurs et nombre de patients prévus dans l'étude

Nombre de Centres	8
Nombre total de patients prévus	110
Nombre de patients prévus par Centre	13

Justification de l'essai

Le traitement actuel du gliome de haut grade associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, a amélioré la survie globale au cours de ces 10 dernières années, notamment grâce au protocole « Stupp » utilisant le Témzolomide (Stupp NEJM 2005). Lors de l'évaluation tumorale et du suivi post-thérapeutique, les décisions de prise en charge (changement, arrêt ou poursuite du traitement) sont proposées au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisées en neuro-oncologie et sont généralement principalement basées sur les données de l'IRM. Les nouvelles stratégies thérapeutiques sont plus efficaces sur le tissu tumoral mais produisent aussi des effets sur les tissus sains avoisinants. Ces phénomènes induisent des modifications IRM complexes qui peuvent rendre difficiles les diagnostics différentiels entre une récurrence et des séquelles thérapeutiques comme la radionécrose et la pseudoprogression, ou masquer une authentique reprise évolutive (aspect de pseudo-réponse sous anti-angiogéniques). Les critères d'interprétation des IRM classiques ont évolué pour en tenir compte (critères de RANO (Wen J Clin Oncol 2010)) et sont complétés par des nouvelles données d'IRM (imagerie de perfusion et de diffusion, spectroscopie). Les situations dans lesquelles le diagnostic de récurrence est incertain restent malgré tout fréquentes. L'imagerie par TEP a également montré de très bons résultats dans le diagnostic différentiel entre récurrence et remaniements post-traitement. Le fluorodéoxyglucose-¹⁸F (18FDG) peut être utilisé pour le suivi des gliomes (Varrone EJNMMI 2009) mais produit des faux positifs dans le suivi. La surexpression du transporteur d'acides aminés LAT-1 dans les tumeurs cérébrales rend les acides aminés ou analogues marqués plus adaptés pour l'imagerie TEP des tumeurs gliales dans ce contexte. La méthionine marquée au C11 et la 18F-FET peuvent être utilisées, mais la 18F-FDOPA est actuellement le seul radiopharmaceutique à avoir l'autorisation de mise sur le marché en France. Récemment, le groupe de UCLA montrait que la 18F-FDOPA pouvait modifier 41% des décisions de prise en charge des patients avec une tumeur cérébrale (Walter JNM 2012).

Ce projet a pour but d'évaluer l'impact de la TEP à la 18F-FDOPA sur les propositions des RCP de neuro-oncologie de prise en charge des patients déjà traités pour un gliome de haut grade.

Originalité et Caractère Innovant

La TEP à la 18F-FDOPA est un examen coûteux. Il est donc indispensable d'évaluer sa contribution dans la prise en charge des patients présentant un gliome de haut grade pour justifier de son utilisation d'un point de vue médico-économique. Dans leur publication, le groupe de UCLA montrait que la 18F-FDOPA modifiait 41% des décisions de prise en charge des patients avec une tumeur cérébrale (Walter JNM 2012). Cependant, cette étude a porté sur 58 patients en associant tumeurs primaires et récurrences et s'est basé sur des questionnaires envoyés aux médecins référents. Une étude spécifique est donc nécessaire pour évaluer de manière prospective et multicentrique l'apport de cette technique dans le contexte des tumeurs gliales de haut grade et des RCP de neuro-oncologie.

Bénéfice attendu pour le patient et en termes de Santé Publique.

Les gliomes de haut grade sont les tumeurs cérébrales les plus communes et les plus agressives. Le traitement actuel comprenant une combinaison de traitements ; chirurgie, radiothérapie, radio-chirurgie et chimiothérapie, a permis d'améliorer la survie globale des patients au cours de ces 10 dernières années (Lawrence et al Improving prognosis of

glioblastoma in the 21st century: who has benefited most? Cancer 2012). Néanmoins, du fait des récurrences, la médiane de survie n'est que d'environ 15 mois.

Dans le but de prolonger au mieux la survie de chaque patient, les comités multidisciplinaires d'experts en neuro-oncologie (RCP ; Réunions de Concertation Pluridisciplinaire) ont besoin d'outils précis pour le diagnostic de la récurrence. En effet, il existe actuellement des situations cliniques complexes dans lesquelles la clinique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne permettent pas d'aboutir à une certitude diagnostique (radionécrose, pseudo-réponse), bien que l'imagerie par résonance magnétique multimodale (gadolinium, séquences FLAIR, perfusion, spectroscopie proton...) soit en progrès constants. Dans ce contexte, l'imagerie par TEP utilisant les acides aminés représente une technique prometteuse (*Herholz K, Langen KJ, Schiepers C, Mountz JM. Brain tumors. Semin Nucl Med 2012*). Ainsi, il conviendrait d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique multimodale et l'imagerie par TEP en routine dans l'évaluation post-traitement pour améliorer la certitude diagnostique entre récurrence et les effets des traitements (*Yang I, Aghi MK. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. Nat Rev Clin Oncol. 2009*).

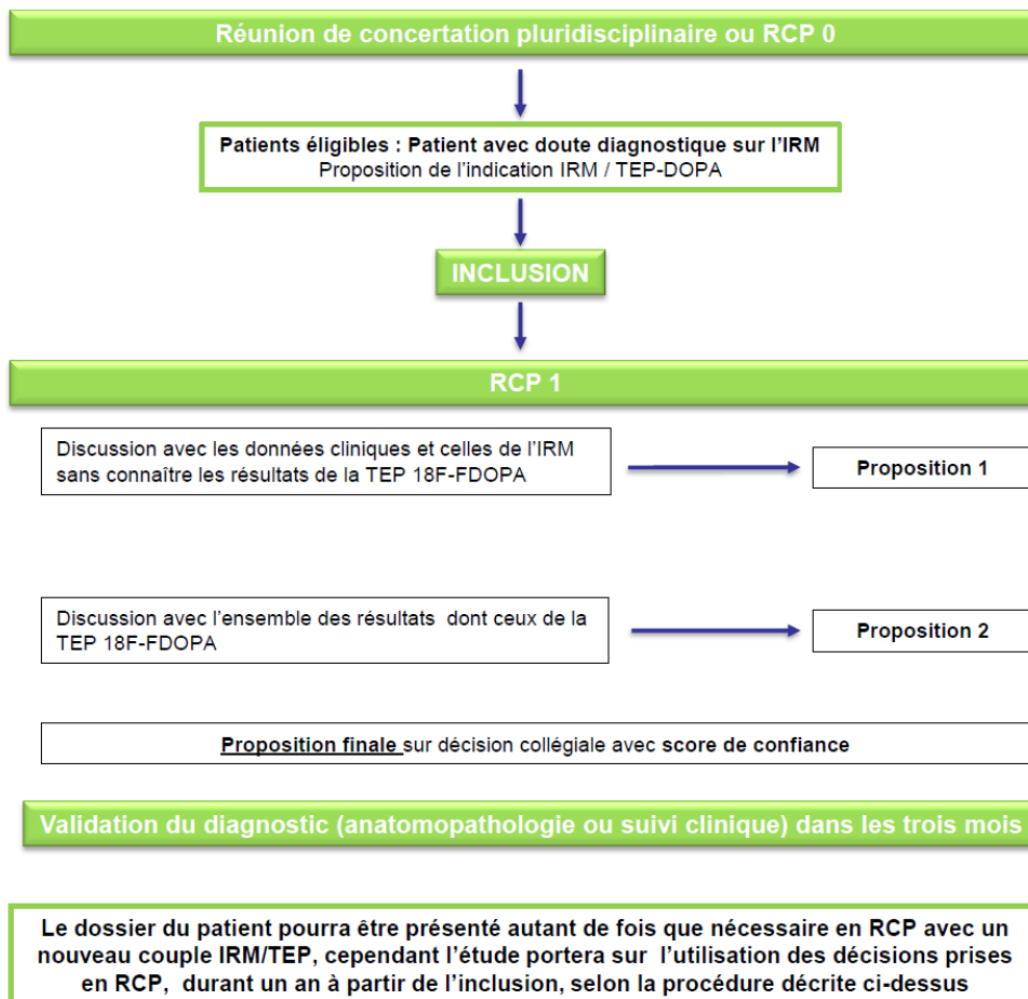
Actuellement, la 18F-FDOPA est le seul acide aminé marqué au F-18 avec une autorisation en France.

Cependant, la technique de la TEP 18F-FDOPA reste coûteuse et son utilité dans la prise de décision thérapeutique au cours des RCP reste à être démontrée. Identifier les situations cliniques pour lesquelles cette technique apporterait un bénéfice pour le diagnostic permettrait une amélioration de la prise en charge personnalisée des patients.

En effet, l'information supplémentaire apportée par l'imagerie moléculaire cérébrale (TEP) pourrait permettre de dépister plus précocement une récurrence et donc de diminuer le délai de la prise en charge thérapeutique. Inversement, la TEP à la 18F-FDOPA pourrait permettre d'éviter le sur-traitement des patients pour lesquels l'IRM indiquerait à tort une récurrence. De plus, l'imagerie par TEP à la 18F-FDOPA pourrait apporter un niveau d'information supplémentaire permettant d'augmenter l'indice de confiance dans le diagnostic, confortant ainsi l'attitude thérapeutique collégiale proposée en RCP.

Méthodologie

Etude prospective, multicentrique, simple bras, évaluant l'impact de l'imagerie par TEP 18F-FDOPA sur la proposition thérapeutique prise au cours d'une réunion multidisciplinaire (RCP) pour des patients atteints d'un gliome de haut grade pour lesquels il existe un doute diagnostique.



Objectifs de l'essai

Objectif principal

Evaluer les changements de prise en charge induits par les résultats de l'imagerie TEP à la 18F-FDOPA au cours des RCP de neuro-oncologie pour le suivi des patients après un traitement initial pour un gliome de haut grade. On comparera les propositions de la RCP sans et avec les résultats de la TEP 18F-FDOPA chez les patients pour lesquels il y a un doute diagnostique.

Objectifs secondaires

- Evaluer l'apport de la TEP à la 18F-FDOPA en termes de niveau de confiance lorsque la décision initiale n'est pas changée.
- Valider les résultats de la TEP à la 18F-FDOPA (sur les résultats anatomopathologiques des patients opérés et sur le suivi pour les autres).

Population de l'étude

Critères d'Inclusion

- Patient porteur d'un gliome de haut grade.
- Patients dont le dossier est présenté à la RCP de neuro-oncologie pour leur suivi après un premier traitement, pour lesquels il y a un doute diagnostique
- Age > 18 ans.
- Patient ayant été informé et ayant signé le consentement éclairé de l'étude
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Patient pour lequel la réalisation d'une IRM ou d'un TEP 18F-FDOPA serait contre-indiquée au vue des co-morbidités ou allergie qu'il présente.
- Les personnes vulnérables sont définies à l'article L1121-5 à -8 notamment :
 - *Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent,*
 - *Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative,*
 - *Les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8,*
 - *Les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche.*

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

- Pourcentage de modifications de la décision thérapeutique liées à l'information apportée par la TEP à la 18F-FDOPA.

Critères d'évaluation secondaires

- Pourcentage de variation du niveau de confiance du diagnostic avec les résultats de la TEP à la 18F-FDOPA (diminué, inchangé, augmenté).
- Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative des résultats de la TEP à la 18F-FDOPA pour le diagnostic de récurrence et/ou de progression.

Analyse statistique

Calcul du nombre de patients

110 patients au total doivent être inclus.

Le calcul du nombre de sujets est basé sur un schéma de Fleming à 3 étapes :

- En considérant les hypothèses statistiques:
 - $P_0=10\%$ (taux de changement considéré comme non intéressant)
 - $P_1=20\%$ (taux de changement considéré comme intéressant)

Hypothèse unilatérale

A la fin de l'étape 1, sur les 50 premières RCP :

- si on observe 2 ou moins de 2 changements de prise en charge (4,0%),
 - On arrête l'essai : le pourcentage de changement de prise en charge est inférieur ou égal à 10,0%
- si on observe 3 ou plus de 3 changements de prise en charge (24,0%),
 - On continue l'essai en incluant de nouveaux patients de manière à obtenir 50 RCP supplémentaires

A la fin de l'étape 2, sur les 100 premières RCP :

- si on observe 11 ou moins de 11 changements de prise en charge (11,0%),
 - On arrête l'essai : le pourcentage de changements de prise en charge est inférieur ou égal à 10,0%
- si on observe 12 ou plus de 12 changements de prise en charge (17,0%),
 - On continue l'essai en incluant de nouveaux patients de manière à obtenir 50 RCP supplémentaires

A la fin de l'étape 3, sur les 150 premières RCP

- si on observe 21 ou moins de 21 changements de prise en charge (14,0%),
 - Le pourcentage de changements de prise en charge est inférieur ou égal à 14,0%
- si on observe 22 ou plus de 22 changements de prise en charge (14,7%),
 - Le pourcentage de changements de prise en charge est supérieur à 14,0%

Globalement

- la probabilité de conclure à l'inefficacité alors que $p = 20,0\%$, est $\beta = 4,0\%$
- la probabilité de conclure à l'efficacité alors que $p = 10,0\%$, est $\alpha = 4,9\%$

En estimant une moyenne de 1,5 RCP par patient, 100 patients évaluables sont nécessaires.

En tenant compte d'environ 10% de patients inclus à tort, perdus de vue ou retirant leur consentement, on estime le nombre de patients nécessaires à 110.

Analyse de l'essai

Les données, après contrôle de la base de données, seront importées du DRIS par le Data Manager au Bureau du Biostatisticien du Centre Antoine-Lacassagne, via réseau informatique, sous format SAS. L'analyse des données sera réalisée à l'aide des logiciels SAS 9.3 et R 3.0 sous Windows. Toutes les analyses statistiques seront réalisées au risque $\alpha=5\%$ en hypothèse bilatérale. Un rapport d'analyse sera remis à tous les investigateurs de l'étude.

Durée prévue de l'essai

- Période d'inclusion : 2 ans
 Durée prévue de participation pour chaque patient..... 12 mois
 Durée globale de l'essai (période de suivi incluse) 3 ans

Déroulement de l'essai



POSEIDON

Procédures	Sélection des patients	Inclusion	Phase diagnostique		Validation du diagnostic ***	Fin d'étude
	RCP 0		Imagerie pré-RCP	RCP 1 à n **		
Patients potentiellement éligibles	X				3 mois post-RCP	12 mois post inclusion
Test de grossesse (si applicable)		X				
Consultation médicale		X				
Signature du consentement éclairé		X				
Validation des critères d'inclusion / non inclusion		X				
Recueil de la situation clinique, l'histoire de la maladie et les derniers traitements		X				
IRM *	X		X			
TEP *			X			
Propositions diagnostiques/thérapeutiques (fiche décisionnelle): - Proposition 1 (IRM seul) + score de confiance - Proposition 2 (IRM + TEP) - Proposition finale + score de confiance				X		
Recueil des données clinique *** (dans les 3 mois après la décision RCP)					X	
Recueil des données anatomo-pathologiques *** (dans les 3 mois après la décision RCP)					X	
EIG attendus potentiels****				X	X	

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

* Le délai de la réalisation du couple TEP/ IRM présenté en RCP ne doit pas dépasser une fenêtre de 28 jours entre les 2 examens d'imagerie.

** Le dossier du patient pourra être présenté autant de fois que nécessaire en RCP avec un nouveau couple IRM/TEP, cependant l'étude portera sur l'utilisation des décisions prises en RCP, durant un an à partir de l'inclusion.

*** Un recueil des données anatomo-pathologiques et/ou un recueil des données cliniques sera réalisé dans les 3 mois après chaque décision RCP.

**** Recueil des EIG attendus potentiels à compter de la réalisation de la première TEP DOPA jusqu'à 3 mois après la dernière TEP DOPA.