

Etude randomisée évaluant deux stratégies thérapeutiques en première ligne: une stratégie avec chimiothérapie intrapéritonéale et une stratégie exclusivement intraveineuse, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avancé

**RESUME DU PROTOCOLE
CHIMOVIP**

Numéro EudraCT : 2015-002036-40

Promoteur **Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon**
18 rue du Sergent Bauchat
75012 PARIS, France
Tél: (+33) 1 44 74 10 42
Fax: (+33) 1 44 74 10 68

Investigateur Docteur Richard Villet
Coordonnateur Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon
18 rue du Sergent Bauchat
75012 PARIS, France

Comité scientifique

Oncologie médicale	Dr Delphine Cochereau, Pr Aimery de Gramont, Dr Benoist Chibaudel, Dr Leïla Bengrine-Lefevre
Chirurgie	Dr Richard Villet, Pr Cyrille Huchon, Dr Cédric Nadeau, Dr Marie Fourreau
Anatomopathologie	Pr Jean-François Fléjou – Hôpital Saint Antoine - Paris
Méthodologie / statistiques	Pr Franck Bonnetain – CHU Besançon
Translationnel	Dr Armand de Gramont, Dr Judith Michels
Date / Version	07092015 version 2.2

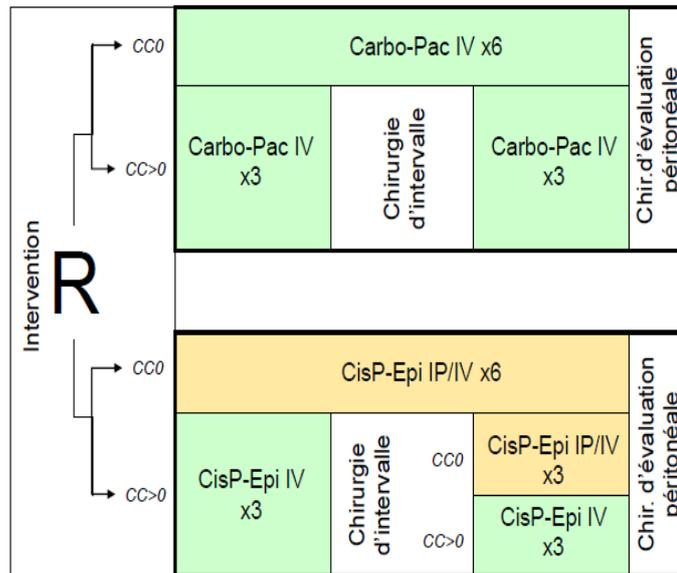
Title	Etude randomisée évaluant deux stratégies thérapeutiques en première ligne : une stratégie avec chimiothérapie intrapéritonéale et une stratégie exclusivement intraveineuse, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avancé.
Promoteur	Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon 18 rue du Sergent Bauchat 75012 PARIS
Investigateur Coordonnateur	Dr Richard VILLET Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon 18 rue du Sergent Bauchat 75012 PARIS, France Dr Delphine COCHEREAU Medical Oncology Department, Saint-Antoine Hospital, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, F- 75571 Paris Cedex 12, France. E-mail: delphine_cochereau@hotmail.fr Téléphone: +33 1 49 28 23 36 Fax : +33 1 49 28 23 45
Rationnel de l'étude	<p>La mortalité par cancer de l'ovaire n'a pas diminué ces 50 dernières années, même si la survie globale médiane a augmenté avec l'apport de nouvelles molécules. Les essais de phase III se sont intéressés à la survie (survie globale, survie sans progression) mais pas au taux de guérison. Comme seulement 15% des patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire avancé peuvent guérir (Huang, 2008), les médianes de survie ne sont pas modifiées par la minorité de patientes guéries. De plus, les essais cliniques se sont arrêtés trop tôt pour évaluer le taux de guérison.</p> <p>La chirurgie de second-look (après 6 cycles de chimiothérapie) n'est plus réalisée de façon systématique car elle n'a pas démontrée de bénéfice thérapeutique. Par contre, elle garde un intérêt pronostique puisque seules les patientes indemnes de maladie macro- et microscopique en fin de traitement de première ligne sont susceptibles de guérir du cancer de l'ovaire avancé. Ainsi, optimiser la stratégie médico-chirurgicale de première ligne pour obtenir un taux de réponse complète pathologique (pCR) élevé devient un objectif prioritaire.</p> <p>Trois études de phase III (Alberts, étude GOG-104, Markman, étude GOG-114, Armstrong, étude GOG-172) ont montré que la chimiothérapie intrapéritonéale (IP) augmentait significativement la survie globale à long terme (Tewari, JCO 2015), mais cette voie d'administration était jugée trop compliquée et toxique par les médecins. Pourtant, cette modalité de traitement est faisable et sa toxicité diminuée avec les soins de support actuels. De plus, l'administration IP de la chimiothérapie est améliorable par la sélection optimale des patientes sans maladie péritonéale résiduelle en fin de chirurgie initiale ou d'intervalle.</p> <p>La combinaison intraveineuse (IV) de carboplatine-paclitaxel est considérée comme la chimiothérapie « standard » de première ligne dans le cancer épithélial de l'ovaire avancé. Les doublets carboplatine-paclitaxel et cisplatine-paclitaxel ont une efficacité similaire quand ils sont administrés en IV, avec des profils de tolérance propres (du Bois et al, JNCI 2003). Le cisplatine est le sel de platine recommandé en cas d'administration IP de la chimiothérapie (recommandations du National Comprehensive Cancer Network, catégorie 1). En effet, la toxicité du carboplatine est imprévisible (AUC) et le paclitaxel provoque des péritonites chimiques.</p> <p>Les anthracyclines sont une classe thérapeutique majeure dans le cancer de l'ovaire, comme démontré par plusieurs méta-analyses (A'Hern et al, JCO 1995) et l'épirubicine a l'AMM dans le cancer épithélial de l'ovaire avancé. De plus, la combinaison carboplatine-anthracycline a démontré une efficacité similaire par rapport à la combinaison carboplatine-paclitaxel en première ligne dans l'essai MITO-2, avec une tendance à la supériorité en survie globale (Pignata, JCO 2011). Dans notre expérience et d'après la littérature, des taux de pCR plus élevés sont obtenus avec l'administration séquentielle de cisplatine-anthracycline (40%) versus carboplatine-paclitaxel (20%).</p> <p>Afin d'augmenter le taux de pCR et par là-même le taux de guérison dans le cancer</p>

	<p>épithélial de l'ovaire avancé, plusieurs options médico-chirurgicales sont étudiées dans une stratégie alternative :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'administration IP d'une chimiothérapie par cisplatine, précoce et optimisée, chez les patientes dès qu'elles ont un résidu tumoral nul macroscopique en fin d'intervention (initiale ou d'intervalle). • la possibilité d'une laparotomie d'intervalle chez les patientes ayant une maladie résiduelle macroscopique après la chirurgie initiale ou ayant un staging initial incomplet, afin d'augmenter la proportion de patientes pouvant bénéficier de la chimiothérapie IP. • l'association en séquentiel du cisplatine (J1) à l'épirubicine (J3) qui a démontré une synergie dans les études précliniques. • une chirurgie d'évaluation péritonéale finale (après 6 cycles de chimiothérapie) chez les patientes en réponse complète clinique (avec l'imagerie) en fin de traitement afin d'évaluer la maladie résiduelle macro- et microscopique (taux de pCR). Cette intervention ne sera pas pratiquée chez les patientes déjà en pCR lors de la chirurgie d'intervalle ni chez les patientes avec une maladie résiduelle >2cm à la fin de cette même chirurgie (pCR finale jugée improbable). <p>Notre hypothèse est que cette nouvelle stratégie permet de maximiser le taux de pCR.</p>
Objectis	<p>Objectif principal Démontrer qu'une stratégie thérapeutique médico-chirurgicale, comprenant une chimiothérapie intrapéritonéale, peut augmenter le taux de réponse complète pathologique (pCR) péritonéale et ainsi le taux de guérison dans le cancer épithélial de l'ovaire avancé</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Montrer que cette stratégie thérapeutique alternative est possible, avec une qualité de vie et un profil de tolérance acceptables. ▪ Evaluer l'intérêt du taux de la pCR péritonéale comme critère de jugement substitutif (surrogate) des résultats à long terme : <ul style="list-style-type: none"> ○ survie sans événement (EFS) à 5 ans et 10 ans, qui correspond à la survie sans progression (PFS) en cas de maladie résiduelle macroscopique post-chirurgie et à la survie sans maladie (DFS) en l'absence de maladie résiduelle macroscopique post-chirurgie ○ survie globale (OS) à 5 ans et 10 ans <p>Etude ancillaire (translationnelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluer l'immunogénicité des différentes stratégies thérapeutiques. ○ Evaluer des marqueurs d'agressivité tumorale et de barrière immunologique.
Critères de jugement	<p>Principal : Taux de réponse complète pathologique péritonéale (pCR), obtenu à la chirurgie d'intervalle ou à la chirurgie d'évaluation péritonéale finale</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la qualité de vie liée à la santé, avant, pendant et après traitement, par les échelles EORTC QLQ-C30 + QLQ-OV28 et le score IPSS. Les dimensions spécifiquement ciblées sont la qualité de vie globale, la dimension émotionnelle, la fatigue, l'image corporelle et la fonction sexuelle. - Evaluation du profil de tolérance des stratégies - Evaluation du taux de réponse objective aux différentes étapes chirurgicales - La survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) à 5 et 10 ans. La corrélation de la pCR avec l'EFS et l'OS à long terme sera étudiée. <p>Etude ancillaire (translationnelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire et le profil cytokinique sur les prélèvements histologiques réalisés avant, pendant et après chimiothérapie dans les 2 bras de l'étude. - Evaluation des marqueurs d'agressivité tumorale et de barrière immunologique
Type d'étude	Etude de phase II (design) multicentrique randomisée en ouvert
Nombre de patientes	66 patientes évaluables soit un effectif total de 84 patientes randomisées pour un risque de déviation majeure de 20%. Recrutement multicentrique en France.

<p>Critères de sélection</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome épithélial invasif de l'ovaire, trompe(s) utérine(s) ou primitif péritonéal stade III ou IV (FIGO) histologiquement prouvé (avec cytologie pleurale chez les patientes ayant un épanchement pleural), • Intervention initiale : chirurgie de cytoréduction ou à visée diagnostique seule dans les 3 semaines avant la randomisation • Age \geq 18 ans et $<$ 75 ans, • Indice de performance ECOG \leq 2 avant la chirurgie (si $>$ 70 ans : ECOG \leq 1 et score de Lee $<$ 6), • Fonctions hématologiques adéquates (examen réalisé dans les 14 jours avant la randomisation) : PNN \geq 1500/mm³, plaquettes \geq 150 000/mm³ • Clairance créatinine MDRD \geq 60 mL/min (examen réalisé dans les 14 jours avant la randomisation), • Patientes affiliées à un régime d'assurance maladie (y compris CMU), • Obtention du consentement éclairé daté et signé avant toute procédure spécifique à l'étude <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stades IV avec métastase autre que péritonéale, à l'exception de la plèvre et des aires ganglionnaires, • Patiente ayant reçu de la chimiothérapie préalablement pour le cancer de l'ovaire, • Fraction d'éjection ventriculaire gauche $<$ 50% avant le début de la chimiothérapie, • Autre cancer invasif dans les cinq précédentes années (autre qu'un carcinome cutané baso- ou spino-cellulaire), • Administration concomitante de phénytoïne à visée prophylactique ou de vaccins viraux vivants atténués tel que le vaccin de la fièvre jaune, • Réaction d'hypersensibilité connue à un des composants du traitement à l'étude (carboplatine, paclitaxel, cisplatine, épirubicine) ou à l'un des excipients (en particulier huile de ricin), • Patientes n'ayant pas la volonté ou la capacité à respecter les requis et contraintes de l'étude, • Grossesse ou allaitement
<p>Stratégies de l'étude</p>	<p><u>Stratégie standard (bras contrôlé)</u> Chirurgie initiale ou d'intervalle associée à 6 cures de chimiothérapie IV combinant carboplatine et paclitaxel. Le schéma d'administration de la chimiothérapie est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatine AUC 6 IV J1 • Paclitaxel 80mg/m² IV J1, J8, J15, <p>6 cycles à raison d'une cure toutes les 3 semaines</p> <p><u>Stratégie alternative proposée (bras expérimental)</u> Chirurgie initiale ou d'intervalle, associée à 6 cures de chimiothérapie combinant cisplatine et épirubicine : - le cisplatine est administré en IP chez les patientes dès qu'elles ont un résidu tumoral nul macroscopique en fin d'intervention (initiale ou d'intervalle). En cas de résidu non nul, le cisplatine est administré en IV. L'épirubicine est toujours administrée en IV. - la pratique d'une deuxième intervention chirurgicale cytoréductrice à mi-parcours des cycles de chimiothérapie (chirurgie d'intervalle), uniquement chez les patientes opérables en réponse après 3 cures de chimiothérapie ayant une maladie résiduelle persistante après la chirurgie initiale ou un staging initial incomplet. Le schéma d'administration de la chimiothérapie est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine 80mg/m² IV ou IP à J1 • Epirubicine 60mg/m² IV à J3 <p>6 cycles à raison d'une cure toutes les 3 semaines. Fin de stratégie protocolaire dans les 2 bras après la chirurgie d'évaluation péritonéale finale (taux de pCR péritonéale obtenu) ou avant si progression.</p>

Phase II randomisée CHIMOVIP

Carcinome invasif de l'ovaire/trompe/primitif péritonéal stade FIGO III ou IV



CC : completeness of cytoreduction

Critère de jugement principal : taux de réponse complète pathologique obtenu

Facteurs de stratification :

Centre, résidu tumoral péritonéal en fin de chirurgie initiale, stade FIGO, ECOG, cytoréduction vs coelioscopie diagnostique seule initiale

Pas de recommandation, attitude libre

Fin de stratégie protocolaire (ou avant si progression)

Statistiques

Design

Etude de phase 2 randomisée selon le schéma de Simon à 2 étapes.

Avec un risque d'erreur alpha de 5% et une puissance de 80%, en utilisant la méthode de Simon en 2 étapes (Minimax), il est requis de randomiser 33 patientes par bras soit un **total de 66 patientes**.

Avec un taux de 20% de patientes soit non évaluables pour le critère de jugement principal (perdue de vue, chirurgie d'évaluation péritonéale finale non réalisée), soit qui n'ont pas reçu le traitement péritonéal prévu (chimiothérapie IP prévue non faite, learning curve) ou encore exclues après inclusion en raison d'une FEVG inadéquate, **84 patientes** devront être randomisées.

La randomisation pourra être rééquilibrée après l'analyse intermédiaire dans le cas où les patientes qui devaient avoir l'IP protocolaire dans le bras expérimental ne l'ont pas eu pour une raison non établie.

S'il n'y a pas assez de patientes analysables pour le critère de jugement principal (pCR), l'étude sera poursuivie (patient management dans l'eCRF).

Hypothèses

Le critère de jugement principal est le taux de réponse complète pathologique (pCR) péritonéale obtenu lors de la laparotomie d'intervalle ou lors de la chirurgie d'évaluation péritonéale finale le cas échéant.

Les hypothèses sont les suivantes :

- H0 : un taux de pCR péritonéale de 20% est inintéressant ($p_0=0.20$),
- H1 : un taux de pCR péritonéale de 40% est attendu espéré ($p_1=0.40$).

A la fin de l'étape 1, après l'inclusion des 18 premières patientes évaluables par bras :

- si on observe 4 ou moins de 4 pCR péritonéale (22.2%) dans le bras expérimental, l'essai est arrêté;
- si on observe 5 ou plus de 5 pCR péritonéale dans le bras expérimental, on continue l'essai en incluant 15 patientes supplémentaires.

A la fin de l'étape 2, après l'inclusion des 33 patientes évaluables par bras:

- si on observe 10 ou moins de 10 pCR péritonéale (30.3%) dans le bras expérimental, le traitement est déclaré inintéressant;

	<ul style="list-style-type: none"> • si on observe 11 ou plus de 11 pCR péritonéale (33.3%) dans le bras expérimental, le traitement est déclaré intéressant pour la poursuite de son évaluation dans le cadre d'une étude de phase III. <p>Randomisation</p> <p>La randomisation des patientes pourra avoir lieu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soit en fin de chirurgie initiale (consentement éclairé alors recueilli lors de la consultation chirurgicale pré-opératoire) • Soit dans les 3 semaines suivant cette chirurgie, dès recueil du consentement éclairé de la patiente <p>Les patientes seront randomisées selon le ratio 1:1 entre le bras standard et le bras expérimental par minimisation selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le centre • le résidu tumoral péritonéal macroscopique en fin de chirurgie initiale (nul vs ≤ 1 cm vs > 1 vs manquant) • le stade III vs IV pleural vs IV autre que pleural • l'Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0 vs 1 vs 2) • la chirurgie initiale : cytoréduction vs coelioscopie diagnostique initiale seule (stratégie néoadjuvante). <p>Analyses</p> <p>Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter (ITT) modifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les analyses d'efficacité seront réalisées auprès de l'ensemble des patientes incluses dans l'étude et évaluable (critère de jugement principal recueilli), et répondant aux critères suivants : • patientes ayant reçu au moins au moins 3 cures de chimiothérapie. • pour les patientes randomisées dans le bras expérimental CC0 après la chirurgie initiale ou d'intervalle : au moins une cure de chimiothérapie IP reçue • Les analyses de tolérance seront réalisées auprès de l'ensemble des patientes incluses dans l'étude ayant reçue au moins une cure de chimiothérapie. •
<p>Calendrier de l'étude, durée de participation pour une patiente</p>	<p>Rythme d'inclusion : 3 patientes par mois</p> <p>Durée d'inclusion : 2 ans</p> <p>Durée du traitement : 8 mois de participation effective à la recherche</p> <p>Durée de suivi : 10 ans</p> <p>Durée maximale de participation pour une patiente : 11 ans</p>

STUDY TABLE

	INCLUSION	BEFORE EACH CHEMOTHERAPY CYCLE	AFTER CYCLE 3 AND 6 EVALUATIONS	END OF STRATEGY VISIT 30 DAYS	STANDARD FOLLOW UP
Demographic data and medical history	+				
Clinical exam	+	+	+	+	
Weight	+	+	+		
Vital sign (OMS, ECOG)	+	+	+	+	
Inform consent*	+				
Platelets count	+	+	+	+	
Uraemia, créatininaemia creatinine clearance (MDRD)	+	+	+	+	
Calcaemia, magnesaemia		+	+	-	
Total Bilirubin		+	+	-	
ASAT / ALAT		+	+	-	
Phosphatases alcalines		+	+	-	
Albuminaemia Pre-albuminaemia		+**	+	-	
LDH		+**	-	-	
Biomarkers CA125		+**	+	+	
Thoracic imaging		+**	+ (after cycle 6 only)***	-	
Abdomino-pelvic imaging		+**	+ (after cycle 6 only)***	-	
Electrocardigram		+**	-	-	
LVEF [□]		+**	-	-	
Quality of Life (QLQ-C30 + QLQ-OV28, IPSS)		+**	+	-	
Follow up					+

* consent may be collected before initial surgery, during the pre-operative surgery consultation (optionnal).

**only before the first cycle

*** imaging after the cycle 6 will be retained for a possible centralized reading.

□ LVEF measurement may be collected after inclusion but before the first chemotherapy cycle.