

## RESUME DU PROTOCOLE

<b>Titre de l'étude</b>	Essai randomisé en double aveugle de phase II évaluant le Vargatef® (Nintedanib) en concomitance d'une première ligne de chimiothérapie avec chirurgie d'intervalle chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine. ( <b>CHIVA – CH</b> irurgie <b>VA</b> rgatef)
<b>Promoteur</b>	ARCAGY Hôpital Hôtel-Dieu 1 Parvis Notre-Dame – Place Jean-Paul II 75181 PARIS Cedex 4
<b>Coordinateur</b>	Dr Gwénael FERRON
<b>Objectifs</b>	<p>Le but de l'essai est de comparer entre les 2 bras de traitement les objectifs suivants :</p> <p><b>Primaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La médiane de survie sans progression de la maladie (critères RECIST 1.1).</li></ul> <p><b>Secondaires :</b></p> <p><u>Objectifs de tolérance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le taux de complications opératoires et postopératoires.</li></ul> <p><u>Objectifs d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le taux de réponse (critères RECIST 1.1) des 2 premiers cycles du traitement néo-adjuvant (chimiothérapie +/- Vargatef® (Nintedanib)),</li><li>- Le taux de réponse chirurgicale du traitement néo-adjuvant (en utilisant l'indice de Sugarbaker),</li><li>- le taux de réponse à la stratégie globale comportant traitement néo-adjuvant et chirurgie d'intervalle (critères RECIST 1.1 à la visite de fin de traitement adjuvant),</li><li>- L'intervalle libre sans progression biologique (PFI<sub>bio</sub>) selon les critères GCIG basé sur le CA-125,</li><li>- La survie globale,</li><li>- La qualité de vie.</li></ul> <p><u>Autres objectifs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Identifier les biomarqueurs pouvant prédire l'efficacité (PFS, taux de réponse et le taux de résection complète de la chirurgie d'intervalle), la toxicité du Vargatef® (Nintedanib) et la morbidité de la chirurgie d'intervalle.</li><li>- Evaluer l'efficacité du Vargatef® (Nintedanib) par CT scan dynamique après deux cycles, et par TEP-Scan avant traitement et après un cycle de traitement</li></ul>



**Méthodologie**

Essai de phase II randomisée en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Vargatef® (Nintedanib) dans le cadre d'un traitement néoadjuvant et adjuvant entourant une chirurgie d'intervalle chez les patientes avec un cancer avancé de l'ovaire.

Le ratio de randomisation sera de 2:1 en faveur du bras expérimental.

Les patientes seront randomisées entre les deux groupes de traitement suivants :

**Bras A : bras contrôle (placebo)**

1. Traitement néo-adjuvant (3 cycles)

Le placebo sera administré à raison de 2 comprimés matin et soir pendant toute la durée des 2 premiers cycles sauf le jour 1 de chaque cycle (jour de l'administration de la chimiothérapie). Le placebo ne sera pas pris le cycle précédant la chirurgie (3<sup>ème</sup> cycle).

Les patientes pour lesquelles la réponse tumorale est insuffisante pour permettre une chirurgie d'intervalle après 3 cycles de traitement néo-adjuvant recevront 4 cycles. Chez ces patientes, le placebo ne sera pas pris au cycle précédant la chirurgie (4<sup>ème</sup> cycle).

2. Chirurgie d'intervalle : elle sera effectuée 3 à 4 semaines après la dernière administration de chimiothérapie.

3. Traitement adjuvant :

Ce traitement commencera 4 semaines après la chirurgie et après la cicatrisation complète.

4. Traitement d'entretien :

Le placebo sera administré pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

**Bras B : bras expérimental (Vargatef® (Nintedanib))**

1. Traitement néo-adjuvant (3 cycles)

Le Vargatef® (Nintedanib) sera administré à raison de 2 comprimés, de 100 mg chacun, matin et soir pendant toute la durée des 2 premiers cycles sauf le jour 1 de chaque cycle (jour de l'administration de la chimiothérapie). Le Vargatef® (Nintedanib) ne sera pas pris le cycle précédant la chirurgie (3<sup>ème</sup> cycle)).

Les patientes pour lesquelles la réponse tumorale est insuffisante pour permettre une chirurgie d'intervalle après 3 cycles de traitement néo-adjuvant recevront 4 cycles. Chez ces patientes, le Vargatef® (Nintedanib) ne sera pas pris lors du cycle précédant la chirurgie (4<sup>ème</sup> cycle).

2. Chirurgie d'intervalle : elle sera effectuée 3 à 4 semaines après la dernière administration de chimiothérapie.

3. Traitement adjuvant :

Ce traitement commencera 4 semaines après la chirurgie et après la cicatrisation complète.

4. Traitement d'entretien :

Le Vargatef® (Nintedanib) à raison de 200 mg, deux fois par jour, sera administré pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.



<b>Nombre de patientes</b>	188 patientes
<b>Nombre de centres</b>	40 centres
<b>Durée de l'étude</b>	Début de l'étude : Q2 2012 Fin des inclusions : Q2 2014 Fin de traitement : Q2 2016 Fin de la période de suivi : Q4 2017
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiente nouvellement diagnostiquée d'un adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, histologiquement confirmé. L'histologie devra être obtenue par coelioscopie (ou par laparotomie),</li> <li>• Stade FIGO IIIC - IV,</li> <li>• Index de performance (ECOG) <math>\leq 2</math>,</li> <li>• Espérance de vie <math>\geq 6</math> mois,</li> <li>• Chirurgie d'exérèse initiale non réalisable et planification d'une chirurgie d'intervalle avec pour objectif l'absence de résidu tumoral,</li> <li>• Intervalle entre le diagnostic et l'inclusion (signature du consentement éclairé) <math>\leq 8</math> semaines, Fonctions hépatiques, hématologiques et rénales adéquates :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquettes <math>&gt; 100 \cdot 10^9/l</math>,</li> <li>- Hémoglobine <math>&gt; 9,0</math> g/dl,</li> <li>- Neutrophiles <math>&gt; 1500/mm^3</math>,</li> <li>- Temps de prothrombine et /ou déviation du temps partiel de thromboplastine <math>&lt; 50\%</math> de la limite normale en absence de thérapie anticoagulante,</li> <li>- Protéinurie <math>&lt; 2</math> selon le CTCAE v4.0,</li> <li>- Bilirubine totale <math>\leq</math> limite supérieure de la normale (LSN),</li> <li>- ALAT et/ou ASAT <math>\leq 2,5</math> x LSN,</li> <li>- Taux de filtration glomérulaire <math>&gt; 40</math>ml/min.</li> </ul> </li> <li>• Femmes âgées de 18 ans ou plus,</li> <li>• Consentement éclairé signé.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur d'histologie bénigne ou borderline, ou tumeur non épithéliale maligne de l'ovaire, des trompes ou du péritoine (ex : tumeur germinale, tumeur des cordons sexuels et du stroma),</li> <li>• Plaie non cicatrisée ou ulcère (digestif, cutané) ou fracture osseuse,</li> <li>• Symptômes ou signes cliniques d'obstruction gastro-intestinale,</li> <li>• Antécédent d'évènement thrombotique majeur défini comme :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Embolie pulmonaire dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude,</li> <li>b) Embolie pulmonaire récidivante (antécédent d'au moins 2 épisodes),</li> </ul> </li> <li>• Antécédent d'au moins 2 épisodes de thrombose veineuse profonde proximale non provoquée,</li> </ul>



**Critères d'exclusion**

- Les patientes avec une thrombose péri-opératoire notamment veineuse profonde proximale ou des vaisseaux viscéraux sont incluables dans l'étude en absence d'embolie pulmonaire et si elles sont stabilisées par un traitement anticoagulant,
- Thrombose antérieure ou évènement thromboembolique en cas de coagulopathie héréditaire (y compris un déficit en antithrombine, en protéine C ou S, ou mutation du facteur V de Leiden, ou mutation G20210A du gène de la prothrombine),
- Troubles hémorragiques, d'origine héréditaire ou acquis connu,
- Pathologie cardiovasculaire significative :
  - a) Hypertension non contrôlée par un traitement médical,
  - b) Angor instable dans les 6 derniers mois précédant l'inclusion,
  - c) Antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois précédant l'inclusion,
  - d) Insuffisance cardiaque congestive > NYHA II,
  - e) Arythmie cardiaque cliniquement significative nécessitant un traitement médical et/ou chirurgical,
  - f) Pathologie vasculaire périphérique de stade >3 de Fontaine,
- Epanchement péricardique (ex : épanchement péricardique avec des signes écho-cardiographiques ou cliniques de retentissement hémodynamique),
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, hémorragie méningée, dans les 6 derniers mois avant l'entrée dans l'étude,
- Infection sévère nécessitant un traitement antibiotique ou antiviral, y compris hépatite B et/ou C, HIV,
- Diabète non contrôlé, ou toute autre contre indication de corticothérapie à dose élevée,
- Métastase cérébrale symptomatique et / ou diagnostic de métastase cérébrale à l'imagerie,
- Neuropathie sensitivomotrice de grade  $\geq 2$  (CTCAE) pré-existante, sauf si liée à un antécédent traumatique,
- Trouble gastro-intestinal ou anomalie susceptible d'interférer avec l'absorption du traitement à l'étude,
- Autre pathologie maligne diagnostiquée dans les 5 ans précédant l'inclusion à l'exception de :
  - a) Cancer cutané de type non mélanome (si traité de façon adéquate),
  - b) Cancer in situ du col de l'utérus (si traité de façon adéquate),
  - c) Carcinome in situ du sein (si traité de façon adéquate),
  - d) Cancer de l'endomètre antérieur ou concomitant, les critères suivants doivent être remplis :
    - Maladie au stade FIGO  $\leq$  IB,
    - Moins de 50% d'invasion du myomètre,
    - Différenciation < Grade 3, pas d'histologie papillaire, séreuse ou à cellules claires,



<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement antérieur systémique du cancer de l'ovaire (ex : chimiothérapie, anticorps monoclonal, thérapie ciblée orale, hormonothérapie),</li> <li>• Antécédent de radiothérapie de l'abdomen, ou de radiothérapie extra abdominale, qui pourrait aggraver la toxicité de la chimiothérapie,</li> <li>• Hypersensibilité au Vargatef® (Nintedanib) ou un des excipients des produits à l'essai,</li> <li>• Pathologie sévère ou pathologie concomitante (ex : neurologique, psychiatrique, infectieuse ou valeur biologique anormale qui selon l'investigateur n'est pas compatible avec la prise du traitement à l'étude et qui empêcherait la participation de la patiente à l'étude,</li> <li>• Femme ne pouvant suivre les recommandations du protocole pour des raisons psychologique, familiale, sociologique ou géographique,</li> <li>• Patiente en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace (par exemple contraceptifs oraux, transdermiques ou injectables, dispositif intra-utérin (DIU), méthode de double barrière, i.e. diaphragme et gel spermicide ou partenaires vasectomisés) pendant l'étude et jusqu'à un an après la fin du traitement,</li> <li>• Femme enceinte et allaitante,</li> <li>• Consommation abusive de drogue et/ou d'alcool,</li> <li>• Patiente ne pouvant se soumettre au protocole de l'étude,</li> <li>• Contre-indication au paclitaxel ou carboplatine (exemple : antécédent d'hypersensibilité sévère au paclitaxel, aux dérivés du platine ou autre produit contenant du Cremophor EL),</li> <li>• Traitement avec d'autres médicaments en investigation clinique ou participation de façon concomitante à un autre essai clinique testant un médicament dans les 4 semaines avant l'entrée dans cette étude ou concomitant à l'essai.</li> </ul>
<p><b>Traitement</b></p>	<p>Carboplatine : AUC 5 ou 6, toutes les 3 semaines, I.V.  Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, I.V.  Les patientes recevront 6 cycles de chimiothérapie. Deux cycles supplémentaires seront autorisés si nécessaire (maximum 8 cycles).  Vargatef® (Nintedanib) /placebo : 200 mg x 2/jour</p>
<p><b>Critères d'évaluation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicités selon les critères CTCAE v4.0,</li> <li>- Taux de complications selon la classification Clavien-Dindo,</li> <li>- Efficacité selon les critères RECIST1.1 et l'index Sugarbaker,</li> <li>- Questionnaire de qualité de vie : FOSI.</li> </ul>



<b>Considérations statistiques</b>	<p>L'effet du Vargatef® (Nintedanib) sera évalué en comparant les PFS selon les critères de stratification par un test du log-rank avec un risque de première espèce unilatérale <math>\alpha = 0,15</math>.</p> <p>Avec un nombre total de 130 événements (progression) (83 dans le groupe expérimental et 47 dans le groupe témoin) on peut s'attendre à une puissance de 80% pour le test du log-rank, en présumant un hazard ratio de 0,70 en faveur du Vargatef® (Nintedanib) par rapport au placebo.</p> <p>On estime la médiane de PFS à 10 mois pour le groupe témoin et 14,2 mois pour le groupe expérimental.</p> <p>En considérant une période de recrutement de 24 mois et un suivi de 24 mois, 162 patientes seront nécessaires (108 dans le groupe expérimental et 54 dans le groupe témoin).</p> <p>En estimant que 10% des patientes seront non évaluables, le nombre total de patientes à inclure sera de 188.</p>
------------------------------------	---



## CALENDRIER DE L'ETUDE

Study period	Visit Inclusion	Neo-adjuvant				Post operative visit (4 weeks after surgery)	Adjuvant				Maintenance		Post treatment observation <sup>14</sup>
		C1	C2	C3	End of neoadjuvant visit		C4	C5	C6	End of adjuvant visit (3 to 4 weeks after last chemo adm.)	For 2 years or until progression or toxicity	End of Maintenance visit	
Timelines	-28 to -1 days	D1 ; D2-D21	D1 ; D2-D21	D1 ; D2-D21		D1 ; D2-D21	D1 ; D2-D21	D1 ; D2-D21		q3m	q6m		
Informed consent	<input checked="" type="checkbox"/>												
Informed consent biologic study <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>												
Inclusion / Non inclusion criteria	<input checked="" type="checkbox"/>												
Medical history	<input checked="" type="checkbox"/>												
Physical examination (Height, weight, ECOG (PS), blood pressure)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematology (Hb, WBC, ANC, platelets)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Hemostasis (INR or PT and PTT)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Biochemistry (ASAT, ALAT, PAL, total bilirubin, creatinine)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
CA-125	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Urinalysis (dipstick) <sup>2</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
TSH	<input checked="" type="checkbox"/>								<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Pregnancy test (if required)	<input checked="" type="checkbox"/>												
ECG <sup>3</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>												
QoL questionnaire <sup>4</sup> (FOSI,)	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
CT scan <sup>5</sup> (Thoracic-Abdominal-Pelvic)	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/> <sup>12</sup>					<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/> <sup>13</sup>	
Chemotherapy <sup>6</sup>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
Vargatef® (Nintedanib)/Placebo dispensation <sup>7</sup>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
Adverse events/complications treatment		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sugarbaker index <sup>8</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>							
Complications/AE of special interest <sup>9</sup>						<input checked="" type="checkbox"/>							
Biologic translational study <sup>10</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Imagery translational study <sup>10</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>										
Post treatment follow up <sup>11</sup>												<input checked="" type="checkbox"/>	



- 1 Informed consent for biological study is not mandatory to participate in the clinical study but must be obtained before the sampling is performed.
- 2 If 2+, a 24h proteinuria is required.
- 3 ECG at screening only. To be repeated if clinically indicated.
- 4 Questionnaires will be assessed at baseline or before the very first chemotherapy administration (D1C1), on day 1 of cycle 3 before administration of chemotherapy and at the end of treatment. During maintenance period, questionnaires will be completed every 3 months.
- 5 MRI of the abdomen and pelvis and a chest X-ray can be performed instead of CT scan. The same imaging modality (CT or MRI) has to be used throughout the trial. If an unscheduled CT-scan or MRI of the abdomen and pelvis has been performed within six weeks of a scheduled image, it does not need to be repeated.
- 6 Association of paclitaxel and carboplatin. Carboplatin AUC 5 or 6 g/mL.min should be chosen by the centre for all the patient's included in the trial.
- 7 No Vargatef® (Nintedanib)/placebo on D1 of chemotherapy.
- 8 Sugarbaker Index: Completion of PCI (Peritoneal Cancer Index) at baseline about the initial laparoscopy, prior surgery and after surgery. Completion of CCS (completeness Cytoreductive Score) after surgery.
- 9 Complications such as wound healing complications, bowel perforation or fistula, bleeding, infection or post operative fever, thrombo-embolic event whatever the grade and occurring during surgery and within 30 days after surgery will be considered as AE of special interest. To be graded as per Clavien-Dindo complication.
- 10 Please refer to specific flow chart.
- 11 Post treatment follow up includes disease evaluation, documentation of progression, of post progression treatment, date the patient is lost to follow up, date of death and its reason.
- 12 Imaging to be performed at the end of cycle 2 before administration of C3.
- 13 At the time of suspected progression, imaging should be performed and when required according to investigator.
- 14 Every 3 months during the first year and then every 6 months.