

NIRVANA-1 - GINECO-OV129B / ENGOT-OV63

Etude randomisée comparant Paclitaxel-Carboplatine suivi d'une maintenance par Niraparib versus Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab suivi d'une maintenance par Niraparib + Bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé après une chirurgie de cytoréduction initiale complète

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Taux de Survie Sans Progression à 24 mois.

Objectifs secondaires

Evaluation de la Survie Sans Progression (PFS).

Evaluation de la Survie Sans Progression en 2^{ème} ligne (PFS2) définie comme le temps entre la randomisation et la 2^{ème} progression tumorale objective ou le décès quel qu'en soit la cause.

Evaluation de la tolérance d'une maintenance par niraparib + bevacizumab en 1^{ère} ligne (selon le CTCAE Version 5.0). Temps entre la randomisation et le début du traitement à la 1^{ère} progression ou le décès (TFST).

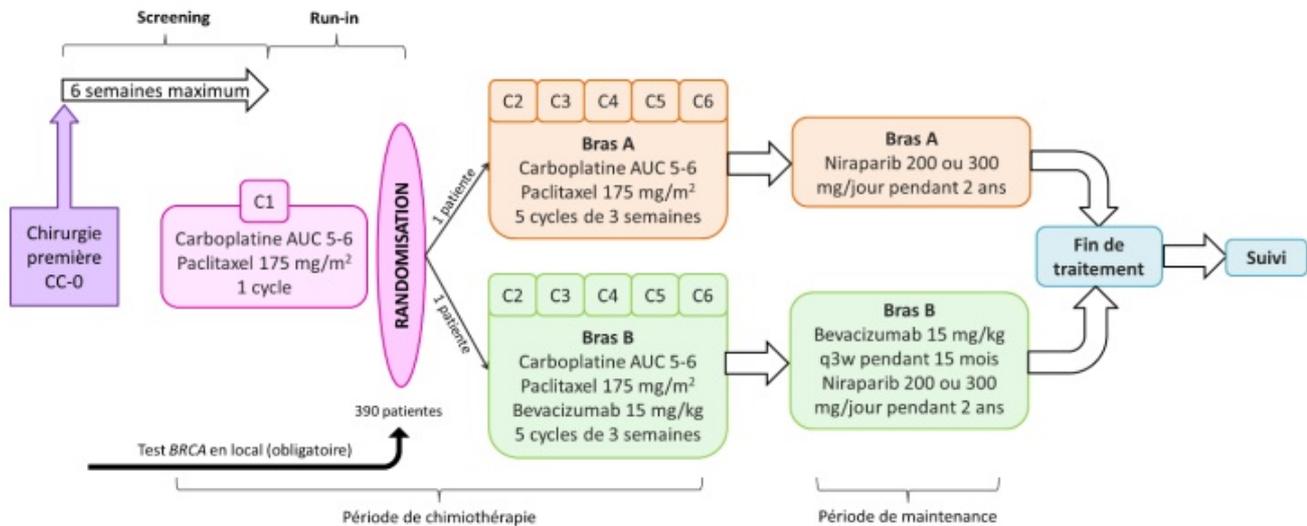
Temps entre la randomisation et le début du traitement à la 2^{ème} progression ou le décès (TSST).

Evaluation de la Survie Globale (OS) sur le long-terme (5 ans) dans les 2 bras, définie comme le nombre de jours entre la randomisation et le décès.

Confirmation de la valeur prédictive du KELIM (chimio-sensibilité globale), évalué à partir de mesures répétées du CA-125.

Résumé / Schéma de l'étude

- Stade IIIA/B/C
- Cancer de l'ovaire, cancer primitif du péritoine et/ou des trompes, épithélial de haut grade non-mucineux et non-cellules claires
- Cytoréduction complète
- Statut *BRCA* obligatoire
- ECOG/PS 0-1



CRITERES DE STRATIFICATION

- Statut *BRCA* (analysé en local)
- Stade FIGO au diagnostic (IIIA versus IIIB/C)
- Traitement antérieur par chimio-hyperthermie intrapéritonéale (oui/non)

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Signature du consentement éclairé et capacité de se conformer à la prise du traitement et au suivi de l'étude.
- 3 Nouvellement diagnostiquée :
 1. Cancer de l'ovaire, cancer primitif du péritoine et/ou des trompes.
 2. Histologiquement confirmé (selon les résultats histopathologiques locaux) :
 1. Séreux de haut grade
 2. OU Endométrioïde de haut grade (grade 2 et 3)
 3. OU Autre cancer épithélial de l'ovaire non mucineux et non à cellules claires chez une patiente présentant une mutation germinale délétère *BRCA* 1 ou 2.
 3. A à un stade avancé : Stade III A à C selon la classification FIGO 2018.
- 4 Chirurgie première cytoréductrice complète (i.e. aucune maladie résiduelle visible) : La patiente sera considérée comme éligible une fois que le questionnaire ESGO aura été rempli et validé.
- 5 Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.
- 6 Administration d'un 1er cycle de carboplatine AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m².
- 7 Début du cycle 1 de chimiothérapie au plus tard 6 semaines après la chirurgie.
- 8 Réalisation d'un CT-scan thoraco-abdomino-pelvien entre la chirurgie et le cycle 1, confirmant l'absence de maladie résiduelle.
- 9 Patiente éligible pour une chimiothérapie de 1^{ère} ligne platinetaxane.
- 10 Patiente éligible pour un traitement avec le bevacizumab en association avec la chimiothérapie et en maintenance. Le bevacizumab sera initié au 2^{ème} cycle de chimiothérapie et administré à une dose de 15 mg/kg

toutes les 3 semaines jusqu'à 15 mois au total.

- 11 Fonction médullaire et organiques normales avant le 1er cycle de chimiothérapie :
 1. Hémoglobine ≥ 9.0 g/dL.
 2. Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 3. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 4. Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ LSN du laboratoire d'analyses.
 5. ASAT/SGOT et ALAT/SGPT $\leq 2.5 \times$ LSN.
 6. Créatinine sérique $\leq 1.5 \times$ LSN du laboratoire et GFR ≥ 50 mL/min, en utilisant une mesure exacte (i.e. clairance de l'iohexol) ou la formule la plus appropriée (Jelliffe, Cockcroft Gault, MDRD, CKD-EPI) à la discrétion de l'investigateur.
 7. Les patientes ne recevant pas de traitement anticoagulant doivent avoir un rapport international normalisé (INR) $\leq 1.5 \times$ LSN et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) $\geq 1.5 \times$ LSN. L'utilisation d'anticoagulant à dose complète par voie orale ou parentérale est autorisée tant que l'INR et l'aPTT (ou TCA) sont dans les limites thérapeutiques (selon les standards de soin du centre). Si la patiente est sous anticoagulant par voie orale, la dose doit être stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.
- 12 Bandelette urinaire pour protéinurie $< 2+$. Si la bandelette urinaire est $\geq 2+$, la protéinurie des 24 heures doit être < 1 g.
- 13 Tension artérielle normale ou hypertension traitée de façon adéquate et contrôlée (TA systolique ≤ 140 mmHg et/ou TA diastolique ≤ 90 mmHg).
- 14 Disponibilité d'un l'échantillon de tumeur fixé en formol et inclus en paraffine (FFPE) du cancer primaire pour la réalisation du test BRCA en local et si possible du test HRD (facultatif).
- 15 Pour les pays pour lesquels cela s'appliquera : une patiente ne sera éligible à la randomisation dans cette étude que si elle est affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Adénocarcinome à cellules claires ou carcinosarcome, tumeur ovarienne, des trompes ou du péritoine d'origine non épithéliale (i.e. tumeur germinale).
- 2 Tumeur ovarienne de faible potentiel malin (par exemple tumeur borderline), ou carcinome mucineux.
- 3 Diagnostic, détection ou traitement d'un autre type de cancer ≤ 3 ans avant le début du traitement à l'étude (à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau et du cancer du col de l'utérus in situ qui a été définitivement traité et du cancer de l'endomètre synchrone de grade 1 stade 1). Une patiente ayant des antécédents de cancer du sein primaire triple négatif peut être éligible à condition qu'elle ait terminé son traitement anticancéreux définitif il y a plus de 3 ans et qu'elle demeure exempte de cancer du sein avant le début du traitement à l'étude.
- 4 Adénocarcinome synchrone de haut grade séreux ou à cellules claires ou carcinosarcome de l'endomètre.
- 5 Antécédent de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë.
- 6 Radiothérapie dans les 6 semaines précédant le traitement à l'étude.
- 7 Antécédent de greffe de moelle osseuse allogénique.
- 8 Tout traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP.
- 9 Administration concomitante d'autres chimiothérapies – sauf une CHIP avec du cisplatine lors de la chirurgie de cytoréduction initiale – ou de tout autre traitement anticancéreux, y compris hormonothérapie antinéoplasique ou radiothérapie concomitantes pendant l'étude (l'hormonothérapie substitutive est autorisée, tout comme les antiémétiques stéroïdiens).
- 10 Utilisation chronique actuelle ou récente d'aspirine > 325 mg/jour (dans les 10 jours précédant la randomisation).
- 11 Antécédent de crise hypertensive (CTC-AE grade 4) ou encéphalopathie hypertensive.
- 12 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (par exemple active), y compris :
 1. Infarctus du myocarde ou angor instable ≤ 6 mois avant la randomisation.
 2. Insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe \geq II selon la classification New York Heart Association (NYHA).
 3. Arythmie cardiaque mal contrôlée malgré les traitements (les patientes présentant une fibrillation auriculaire contrôlée sont éligibles), ou toute anomalie cliniquement significative sur l'ECG au repos.

4. Pathologie vasculaire périphérique de grade ≥ 3 (par exemple symptomatique et interférant avec les activités de la vie quotidienne nécessitant une intervention ou une correction).
- 13 Accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT) ou hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) ou Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) dans les 6 mois précédant la randomisation.
 - 14 Antécédent ou signes de troubles hémorragiques.
 - 15 Signes de diathèse hémorragique ou de coagulopathie importante (en l'absence de coagulation).
 - 16 Antécédents ou suspicion clinique de métastases cérébrales ou de compression de la moelle épinière. Un CT-scan/IRM du cerveau est obligatoire (dans les 4 semaines précédant la randomisation) en cas de suspicion de métastases cérébrales. Une IRM médullaire est obligatoire (dans les 4 semaines précédant la randomisation) en cas de suspicion de compression de la moelle épinière.
 - 17 Antécédents ou signes lors d'un examen neurologique d'une maladie du système nerveux central (SNC), à moins qu'elle ne soit traitée adéquatement par un traitement médical standard (par exemple convulsions non contrôlées).
 - 18 Blessure traumatique importante dans les 4 semaines précédant la randomisation.
 - 19 Plaie non cicatrisée, ulcère actif ou fracture osseuse. Les patientes présentant des incisions du tissu de granulation cicatrisant en seconde intention sans preuve de déhiscence fasciale ou d'infection sont éligibles mais nécessiteront 3 examens hebdomadaires de la plaie. Antécédant de traitement par VEGF lié à une fistule abdominale ou une perforation gastro-intestinale ou un saignement gastro-intestinal actif dans les 6 mois précédant le premier traitement à d'étude.
 - 20 Obstruction intestinale actuelle et médicalement significative, y compris sub-occlusion, liée à la maladie sous-jacente.
 - 21 Signe d'air libre abdominal (pneumopéritoine) non expliqué par une paracentèse ou une procédure chirurgicale récente.
 - 22 Signe de toute autre maladie, dysfonctionnement métabolique, ou anomalie de l'examen physique ou des examens de laboratoire apportant une suspicion raisonnable d'une maladie ou d'une condition qui contre-indiquerait l'utilisation d'un médicament expérimental ou mettrait la patiente en danger de complications liées au traitement.
 - 23 Grossesse ou allaitement en cours.
 - 24 La participation à une autre étude clinique avec n'importe quel produit à l'étude (administré en intraveineuse ou oralement) n'est pas autorisée. Cependant, la participation à une étude clinique de chirurgie incluant la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pendant l'intervention chirurgicale est autorisée.
 - 25 Incapacité à avaler un médicament administré par voie orale ou troubles gastro-intestinaux susceptibles d'interférer avec l'absorption du médicament à l'étude.
 - 26 Contre-indication connue ou hypersensibilité non contrôlée aux composants du paclitaxel, carboplatine, niraparib, bévacizumab ou à leurs excipients.
 - 27 Patiente immunodéprimée, par exemple atteinte d'une hépatite active connue (i.e. hépatite B ou C) en raison du risque de transmission de l'infection par le sang ou d'autres liquides organiques et/ou patiente connue pour être sérologiquement positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
 - 28 Trouble médical grave et incontrôlé, maladie systémique non cancéreuse évolutive ou infection active et non contrôlée. Les exemples incluent, sans toutefois s'y limiter : trouble épileptique majeur non contrôlé, compression instable de la moelle épinière, syndrome de la veine cave supérieure ou tout trouble psychiatrique qui empêche d'obtenir un consentement éclairé.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2022

Fin estimée des inclusions : Février 2024

Nombre de patients à inclure : 390

Etablissement(s) participant(s)

> [Centre Azuréen de Cancérologie \(CAC\)](#)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Rémy LARGILLIER
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Marjorie BACIUCHKA
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Renaud SABATIER
Investigateur principal

> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Gilles FREYER
Centre Hospitalier Lyon-Sud

Promoteur(s)

ARCAGY-GINECO

Mme Aurélie CHABANON
Chef de Projet

Dernière mise à jour le 02 janvier 2023

[< PRÉCÉDENT](#)

[^
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)