

PRODIGE 81 - (FFCD 2101) - TRIPLET CHC

Etude de phase II-III, ouverte randomisée, évaluant l'intérêt de l'ajout de l'Ipilimumab à la combinaison Atézolizumab-Bévacizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire en première ligne de traitement systémique

Phase II-III randomisée - multicentrique

N° EU 2022-501217-31

Essai Intergroupe FFCD – UNICANCER GI – GERCOR

COORDONNATEUR (FFCD):

Pr Philippe MERLE

Hôpital de la Croix-Rousse,
Groupement Hospitalier Lyon Nord,
Hospices Civils de Lyon, France
103 grande rue de la Croix-Rousse
69004 Lyon, FRANCE
Tel. : 04 26 10 92 07
Courriel: philippe.merle@chu-lyon.fr

CO-COORDONNATEUR (FFCD):

Pr Jean-Marc PHELIP

CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord
Service HGE
Avenue Albert Raimond
42270 SAINT PRIEST EN JAREZ
Tel. : 04 77 82 86 19 - Fax : 04 77 82 84 52
Courriel: j.marc.phelip@chu-st-etienne.fr

CO-COORDONNATEUR (UNICANCER-GI):

Dr Julien EDELINE

Centre Eugène Marquis
Service Oncologie médicale
Av Bataille Flandres Dunkerque CS44229
35042 RENNES CEDEX
Tel. : 02 99 25 31 96 - Fax : 02 99 25 31 08
Courriel: j.edeline@rennes.unicancer.fr

CO-COORDONNATEUR (AFEF):

Pr. Jean-Frédéric BLANC

Hôpital Haut Levêque
Service HGE
CHU de Bordeaux
33604 PESSAC
Tel. : 05 56 79 58 06 - Fax : 05 56 79 47 81
Courriel : jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr

CO-COORDONNATEUR (GERCOR):

Dr Manon ALLAIRE

GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE
Service HGE
47- 83 Boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS CEDEX 13
Tel. : 01 42 16 10 34
Courriel: manon.allaire@aphp.fr

COMITE DE REDACTION

Manon ALLAIRE, Eric ASSENAT, Jean Frédéric BLANC, Julien EDELINE, Meriem GUARSSIFI, Karine LE MALICOT, Pierre LAURENT PUIG, Philippe MERLE, Carole MONTERYMARD, Jean Charles NAULT, Leathicia NDONG, Jean Marie PERON, Jean Marc PHELIP.

COMITE BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE

Manon ALLAIRE, Charlotte COSTENTIN, Boris GUIU, Pierre LAURENT PUIG, Massimo LEVRERO, Philippe MERLE, Jean Charles NAULT, Jean-Marc PHELIP, Harry SOKOL

PROMOTEUR ET CENTRE DE RANDOMISATION-GESTION-ANALYSE (CRGA) :

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 7, Boulevard Jeanne d'Arc, Faculté de Médecine, BP 87900, 21079 Dijon Cedex

Directrice Administrative et Technique : Cécile GIRAULT

Tel : 03 80 66 80 13 – Fax : 03 80 38 18 41

Courriel: cecile.girault@u-bourgogne.fr

Confidentiel

Ce document est la propriété de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive et ne peut – en tout ou en partie – être transmis, reproduit, publié ou utilisé sans l'autorisation expresse de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

SYNOPSIS

Titre	<p align="center">ETUDE PRODIGE 81- (FFCD 2101) – TRIPLET - CHC</p> <p align="center">Etude de phase II-III, ouverte randomisée, évaluant l'intérêt de l'ajout de l'Ipilimumab à la combinaison Atézolizumab-Bévacizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire en première ligne de traitement systémique</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude de Phase II-III, randomisée, ouverte, multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Phase II randomisée non-comparative</p> <p>Objectif principal : Évaluer le pourcentage de patients ayant une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) selon l'investigateur (RECIST v1.1) dans les 24 premières semaines (9 cycles) pour les deux bras de traitement, chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. En cas de progression radiologique dans ces 24 semaines, il sera nécessaire de la confirmer 4 semaines plus tard par une nouvelle imagerie avant d'envisager l'arrêt du traitement de l'étude.</p> <p>Un CSI est réuni :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trois (3) semaines après l'administration de la dernière cure d'ipilimumab du 5^{ème} patient inclus dans le bras triplet. - Trois semaines (3) après l'administration de la dernière cure d'ipilimumab du 15^{ème} patient inclus dans le bras triplet. <p>Le CSI se réunit au moins une fois par an ou plus régulièrement à sa demande ou à la demande du promoteur suite à une alerte de pharmacovigilance pour un événement jugé significatif par le CSI ou le promoteur. Il est également convoqué à la fin de la phase II afin de statuer sur le profil de sécurité de la triple combinaison (Atezolizumab-Bevacizumab-Ipilimumab) avant le passage éventuel en phase III.</p> <p>L'objectif est de s'assurer d'une absence de sur-toxicité inattendue du triplet Atézolizumab-Bévacizumab-Ipilimumab. Les inclusions ne seront pas suspendues en attendant l'avis du CSI et/ou de l'ANSM sur le profil de tolérance du TRIPLET pour les 5 et 15 premiers patients du bras triplet, ni en cas de signal d'alerte donné par la pharmacovigilance, ni avant le passage en phase II. Sauf si le CSI en fait la demande.</p> <p>Phase III</p> <p>Objectif principal : Comparer la survie globale (médiane) entre le bras triplet (Atézolizumab-Bévacizumab-Ipilimumab) et le bras doublet (Atézolizumab-Bévacizumab). Les patients de la phase II seront intégrés à la phase III.</p> <p>Objectifs secondaires communs aux phases II et III :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression radiologique (SSP) • Taux de réponse objective (TRO) sous traitement • Taux de contrôle de la maladie (réponse complète ou réponse partielle ou stabilité) • Durée de réponse • Temps médian jusqu'à progression • Temps médian jusqu'à dégradation de l'OMS>2 • Temps jusqu'à réponse objective • Tolérance (événements indésirables évalués selon NCI CTC v4.0 liés ou non au traitement (bévacizumab et immunothérapie) • Taux d'arrêt définitif du traitement protocolaire dû à un effet lié au traitement de l'étude. • Qualité de vie selon l'EORTC QLQ-C30 et son supplément HCC EORTC QLQ-HCC18, temps jusqu'à détérioration du score de qualité de vie. • Survie globale (médiane) (SG) – Patients de la Phase II

	<p>La survie sans progression radiologique, le taux de réponse objective (sous traitement et à 24 semaines), le taux de contrôle de la maladie, la durée de réponse, le temps jusqu'à progression radiologique et le temps jusqu'à réponse objective seront évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par le centre investigateur dans la mesure du possible et par le référent en imagerie hépatique et selon les critères RECIST v1.1 (annexe 7) - En relecture centralisée, selon les critères mRECIST et RECIST v1.1 pour la phase II et III.
<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 18 ans • Carcinome hépatocellulaire (CHC) histologiquement prouvé sur biopsie datant de moins de deux ans. Si pas de preuve histologique, il est nécessaire de réaliser une biopsie en foie tumoral (obligatoire) et non tumoral (facultative). • OMS 0 ou 1 • CHC non accessible à un traitement curatif par chirurgie, thermo-ablation ou transplantation hépatique, ou à un traitement palliatif intra-artérielle (CEL) pour les CHC intermédiaires BCLC-B. • CHC avancé (BCLC-C), ou intermédiaire (BCLC-B) après échec ou contre-indication de la CEL • Troponine-T normale • Patients présentant une maladie cardiovasculaire contrôlée depuis au moins 6 mois • Absence d'ascite cliniquement patente, d'antécédents d'ascite clinique, ou d'encéphalopathie par insuffisance hépatique • Fonctions hépatiques adéquates : et ASAT et ALAT \leq 5 x LSN (limite supérieure normale), bilirubine totale \leq 35 μM/L, albuminémie \geq 28 g/L et Score de Child-Pugh A (si cirrhose associée) • Fonctions hématologiques (hémoglobine $>$ 8,5 g/dL, plaquettes $>$ 60 G/L, PNN $>$ 1,5 G/L) et rénales (clairance de la créatinine \geq 40 ml/min selon la formule de MDRD adéquates) • Au moins une lésion cible mesurable selon les critères RECIST v1.1 • Endoscopie œso-gastrique datant de moins de 6 mois. Tous les patients présentant des varices quel que soit leur grade doivent être traités, en l'absence de contre-indications, par β-bloquants avant de débiter le traitement. • Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement de l'essai et au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux • Capacité du patient à comprendre, signer et dater le formulaire de consentement éclairé avant randomisation • Patient affilié à un régime de Sécurité sociale
<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant déjà reçu un traitement systémique dans le cadre du traitement du CHC • Hémorragie liée à l'hypertension portale au cours des 6 derniers mois • Antécédents de fistule abdominale ou fistule œso-trachéale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal, de diverticulite ou de colite dans les 6 mois précédant la randomisation • Patients sous traitement par double anti-agrégation plaquettaire • Patients sous traitement chronique par anti-inflammatoire non stéroïdien (sauf aspirine). • Antécédents de processus inflammatoire intra-abdominal au cours des 6 mois précédant le début du traitement - y compris mais sans s'y limiter – ulcère gastrique peptique actif, diverticulite ou colite • Intervention chirurgicale majeure, ou lésion traumatique importante au cours des 28 jours précédant le traitement, intervention abdominale ou lésion traumatique abdominale significative au cours des 60 jours précédant le traitement, ou nécessité d'une intervention chirurgicale majeure pendant la durée de l'essai thérapeutique

	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à un médicament de l'étude ou à l'un de ses excipients • Allergie à l'un des composants des cellules ovariennes de hamster chinois. • Autres tumeurs malignes au cours des 2 dernières années, à l'exception d'un carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome <i>in situ</i>, considéré comme guéri • Antécédents de maladie auto-immune grave active pouvant engager le pronostic vital • Maladie pulmonaire interstitielle • Infection chronique par le VHB avec un ADN du VHB > 500 UI/ml, les patients infectés, cirrhotiques ou non, devraient être traités par analogues nucléotides/nucléosides. • Infection par le VIH connue • Immunosuppression, y compris les sujets présentant une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (> 10 mg/jour d'équivalent prednisone) • Antécédent de greffe d'organe • Plaie délabrante ne cicatrisant pas, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée • Protéinurie ≥ 2+ sur bandelette urinaire si confirmation d'une protéinurie de 24h montrant un taux ≥ 2 g/24 heures • Hypertension artérielle non contrôlée médicalement (pression artérielle ≥150 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mm Hg) • Antécédent d'anévrisme artériel à haut risque hémorragique • Vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation • Antécédent de troubles péricardiques possiblement immuno- reliées (péricardites ou tamponnade cardiaque) • Patients ayant reçu un traitement par immunothérapie (dont anti CTLA-4, anti PD-1 ou agent anti PDL-L1), ou un traitement par anticorps anti-VEGF • Patients ayant déjà reçu une radiothérapie externe jusqu'à 1 mois avant le début du traitement de l'étude, ou 3 mois avant le début du traitement de l'étude en cas de radio-embolisation • Métastases du système nerveux central • Infection bactérienne active • Patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée • Antécédents d'événements thromboemboliques artériels, y compris accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde, si datant de moins de 6 mois et non résolus. • Antécédents de maladie thromboembolique veineuse, si elle date de moins de 6 mois • Femme enceinte ou allaitante • Personne sous tutelle, ou personne privée de liberté. • Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques
<p>Traitement de l'étude</p>	<p>Bras A (bras expérimental) : triplet Atézolizumab : 1200 mg toutes les 3 semaines Bévacizumab (ou biosimilaire du Bévacizumab) : 15 mg/kg toutes les 3 semaines Ipilimumab : 1 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles seulement.</p> <p>Bras B (bras contrôle) : doublet Atézolizumab : 1200 mg toutes les 3 semaines Bévacizumab (ou biosimilaire du Bévacizumab) : 15 mg/kg toutes les 3 semaines</p> <p>Les patients seront traités jusqu'à progression radiologique (<u>confirmée sur une deuxième imagerie un mois plus tard</u> selon les critères RECIST v1.1), progression clinique documentée ou toxicité inacceptable.</p> <p>En cas de doute sur la progression, notamment lorsqu'il existe un bénéfice clinique évident, la poursuite du traitement sera laissée à la discrétion de l'investigateur. La durée maximale de traitement est de 2 ans.</p>

<p>Randomisation</p>	<p>La randomisation (ratio 1 :1) des patients se fait selon la technique de minimisation et est stratifiée selon les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - OMS : 0 vs 1 - Invasión macro vasculaire (MVI) et/ou propagation extra hépatique (EHS) : Présence de MVI ou de EHS ou absence totale - Alpha-Foeto Protéine de Baseline : <400 ng/ml vs \geq 400 ng/ml
<p>Calcul de la taille de l'échantillon</p>	<p>Les hypothèses cliniques pour la phase II sont : H_0 : un taux de réponse objective (RC ou RP) de 25% à 24 semaines est considéré comme insuffisant. H_1 : un taux de réponse objective de 35% ou plus à 24 semaines est espéré.</p> <p>Avec un risque α unilatéral de 10%, une puissance de 81% et en utilisant la méthode binomiale exacte, 102 patients évaluables par bras sont nécessaires. En tenant compte d'un taux de 10% de patients non évaluables ou perdus de vue, 113 patients seront inclus par bras de traitement (226 patients au total).</p> <p>Les règles décisionnelles à appliquer au bras expérimental sont (sur 102 patients évaluables) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si 31 patients ou plus ont une réponse objective à 24 semaines, alors le bras expérimental sera considéré comme efficace. <p>Dans le cas où le bras expérimental serait efficace, ce dernier sera comparé au bras standard dans l'étude de phase III.</p> <p>Les hypothèses cliniques pour la phase III sont : H_0 : pas de différence entre les bras sur la survie globale (médiane) H_1 : une différence de 6.1 mois de la médiane de survie globale en faveur du bras expérimental (passant de 19 mois (doublet) à 25.1 mois pour le bras expérimental (triplet)) est attendue. HR = 0.75</p> <p>Avec un risque α de 5% bilatéral et une puissance de 80% et en tenant compte deux analyses intermédiaires à 25% (98) et 50% (196) des événements (décès quelle que soit la cause), 392 événements sont requis (selon la méthode de Schönfeld).</p> <p>En se basant sur une durée d'inclusion de 36 mois, un suivi de 24 mois, 546 patients seront nécessaires. En tenant compte d'un taux de 5% de patients perdus de vue, 574 patients au total seront randomisés (287 patients par bras).</p> <p>Les patients de la phase II seront intégrés dans la phase III.</p> <p>Des analyses intermédiaires sont prévues pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de H_0) ou la futilité (accepter H_0). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'événements observés.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les analyses seront faites en intention de traiter modifiée (ITTm) sur tous les patients randomisés, quelle que soit leur éligibilité et ayant reçu au moins une dose de traitement (quels que soient la dose et le traitement). Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites sur l'ensemble de la population et par bras de traitement. La description des caractéristiques à l'inclusion et des événements indésirables sera faite à l'aide des statistiques descriptives usuelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartiles, minimum, maximum et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages (avec intervalle de confiance).</p> <p>Pour le critère principal d'efficacité, un intervalle de confiance à 90% (unilatéral) sera calculé. Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Pour la phase III, les deux bras seront comparés à l'aide d'un test du log-rank. Les HR seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur des variables de stratification). Pour la phase III, les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student, ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) pour les variables quantitatives, et du test Chi², ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives.</p> <p>Un plan d'analyses statistiques sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
<p>Etudes ancillaires</p>	<p>Objectifs des études ancillaires : Rechercher des facteurs prédictifs et pronostiques de la réponse radiologique, de la survie sans progression et survie globale aux traitements incluant une analyse du foie tumoral et non tumoral (biopsies) et des biomarqueurs circulants (ADNtc, micro ARN circulants, cellules immunitaires circulantes)</p>

	<p>1- Études ancillaires biologiques sur biopsies : Des biopsies en foie tumoral et non tumoral, pour recherche et analyse des facteurs prédictifs et pronostiques de la réponse objective au traitement, de la survie sans progression et de la survie globale.</p> <p>2- Biomarqueurs protéiques circulants : un bio Banking séquentiel de sérum sera effectué à la baseline puis à chaque cure de traitement jusqu'à la première évaluation et lors de la progression radiologique ou 2 ans de traitement en l'absence de progression afin d'obtenir les prélèvements nécessaires pour effectuer des analyses de marqueurs protéiques circulants et les corrélés à la réponse radiologique, progression radiologique et survie globale.</p> <p>3- ADN tumoral circulant : corrélés la présence d'ADN circulant tumoral et le type de mutations à Baseline, puis l'évolution sous traitement : à la réponse radiologique, à la survie sans progression, à la survie globale et à l'évolution des taux sériques d'alpha foetoprotéine.</p> <p>4- Immunophénotypage circulant : des prélèvements de sang seront effectués afin d'analyser le phénotype des cellules immunitaires circulantes, sur le plasma, et de rechercher des biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement.</p> <p>5- Analyse des profils des miARNs circulants : permettra à partir d'échantillons de sang d'évaluer le rôle des miARN circulants en tant que biomarqueurs circulants du carcinome hépatocellulaire pouvant mettre en évidence leur rôle prédictif de la réponse au traitement et le risque de décès chez les patients avec un CHC.</p> <p>6- ADN leucocytaire : permettra d'identifier à partir d'échantillon sanguin et par séquençage ; les variants génétiques constitutionnelles pouvant être associés à la survenue d'effets secondaires et/ou à la réponse radiologique et la survie globale sous traitement.</p> <p>7- Microbiote : des échantillons de selles seront également prélevés prospectivement chez tous les patients afin de permettre l'analyse du microbiote (pour l'identification des bactéries composant le microbiote intestinal des patients).</p> <p>8- Etude ancillaire radiologique : Explorer, dans la partie de phase II de TRIPLET CHC, le potentiel de la réponse précoce par imagerie comme prédicteur de la meilleure réponse globale par imagerie, de la SSP et de la SG. La validation est prévue dans la partie de phase III de l'étude TRIPLET CHC.</p> <p>9- Etude ancillaire sociale : décrire les déterminants sociaux des patients inclus dans l'étude TRIPLET CHC et leurs relations avec la tolérance des traitements et qualité de vie des patients mesurés par les questionnaires l'EORTC QLQ-C30 et son supplément HCC EORTC QLQ-HCC18 ainsi que les questionnaires SOCIAL, SARASON et DiPCare.</p>
Nombre de patients	Phase II - randomisée : 226 patients Phase III : 574 patients au total (incluant les patients de la phase II)
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	Rythme des inclusions théoriques : 15-16 patients randomisés par mois Nombre de centres investigateurs : 50 centres Phase II : Date théorique de début des inclusions : Novembre 2022 Date théorique de fin des inclusions : Mars 2024 Phase III : Date théorique de début des inclusions : Septembre 2024 Date théorique de fin des inclusions : Avril 2026 Fin de l'étude (période de suivi comprise) : Avril 2028