

SYNOPSIS

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numéro de code promoteur du protocole : UC-GIG-2406	
Version (Numéro et date) : V. 2.0 – 27 Novembre 2025	
Titre de l'essai : Etude randomisée intégrée de Phase II/III comparant durvalumab et tremelimumab +/- GEMOX en chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans les carcinomes hépatocellulaires à charge tumorale élevée - ALICE	
Phase (pour les essais médicamenteux) : Phase II/III	
Titre de l'essai facilement compréhensible :	
Durvalumab et tremelimumab avec ou sans gemcitabine et oxaliplatine chez des patients avec un carcinome hépatocellulaire.	
Titre abrégé : PRODIGE89 – UCGI44 – ALICE	
Investigateur coordinateur : Dr Julien Edeline	
Nombre de centres : 20 centres	Nombre de patients : 196
	PHASE II = 90
	PHASE III = 106
B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
Nom :	UNICANCER
	████████████████████
	██
	████████
Personne à contacter :	Aïcha Ben HarizProject Manager
	████████████████████
	██
	██
C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI	
Indication :	
	Patients avec un carcinome hépatocellulaire à charge tumorale élevée.
Rationnel :	
	Suite à la publication de l'étude IMbrave150, la combinaison atezolizumab-bevacizumab est devenu le traitement standard du carcinome hépatocellulaire (CHC). Toutefois, bien que les résultats soient impressionnants, certains patients traités dans cette étude ont toujours besoin de résultats plus

probants. Par exemple, les patients avec une thrombose de la veine porte (VP4), dont les résultats ont été présentés à l'ASCO 2021¹. Dans cette population, la combinaison atezolizumab-bevacizumab présentait un bénéfice relatif sur le sorafenib (Hazard Ratio (HR) de 0.62), mais la médiane de survie globale (OS) était seulement de 7.6 mois (intervalle de confiance à 95% (CI) 6.0-13.9) vs 5.5 mois (95% CI : 3.4-6.7), soulignant la nécessité d'autres thérapies pour la population à charge tumorale élevée.

Les résultats de la phase III HIMALAYA ont été publiés en 2022². Dans cet essai, 1171 patients ont été randomisés entre le schéma STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab), le durvalumab en monothérapie et le sorafenib. L'OS médiane était de 16.43 mois (95% CI : 14.16-19.58) avec le schéma STRIDE, 16.56 mois (95% CI : 14.06-19.12) avec le durvalumab et 13.77 mois (95% CI : 12.25-16.13) avec le sorafenib. Le hazard ratio de l'OS était de 0.78 pour le schéma STRIDE versus sorafenib (96.02% CI, 0.65-0.93; P=0.0035). La PFS médiane ne présentait pas de différence entre les trois bras. L'ORR était de 20% pour le schéma STRIDE, 17% avec le durvalumab et 5% avec le sorafenib. Les AE de grade 3-4 se produisaient chez 51% des patients recevant le STRIDE, 37% des patients recevant le durvalumab seul et 52% des patients sous sorafenib. Le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie était également amélioré avec le STRIDE et le durvalumab par rapport au sorafenib. Cependant, l'étude HIMALAYA excluait les patients avec une charge tumorale élevée (en particulier les thromboses Vp4), n'apportant pas de réponse à ce besoin particulier.

Actuellement, il n'existe aucun facteur prédictif permettant de favoriser l'une des deux combinaisons atezolizumab-bevacizumab ou durvalumab-tremelimumab – en première ligne. Chacun de ces traitements peut donc servir de traitement de base pour développer de nouvelles associations.

La Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (HAIC) est une stratégie étudiée depuis de nombreuses années en Asie pour le CHC, en particulier en cas de thrombose de la veine porte (PVTT). Certaines recommandations asiatiques incluent la CIAH dans le traitements des CHC avancés, principalement sur la base d'études rétrospectives^{3,4}. Il y a toutefois des différences dans la prise en charge du CHC avec PVTT entre l'Asie et les pays occidentaux⁵. Des facteurs objectifs expliquent certaines de ces différences, tels que les différences d'étiologie ou d'expertise ; tout traitement validé uniquement en Asie ou en Occident devrait donc être étudié dans l'autre population avant d'être adopté à l'échelle mondiale.

Des études randomisées contrôlées récentes, conduites en Asie, ont apporté des preuves fortes du bénéfice de la CIAH dans le CHC, en particulier chez les patients à charge tumorale élevée (envahissement du foie >50% et/ou PVTT). La phase III SILUS randomisait les patients avec CHC avancé entre le sorafenib et l'association de sorafenib et de CIAH (en utilisant le 5-FU et le Cisplatine)⁶. Les résultats de l'analyse en intention de traiter étaient négatifs, toutefois, en se focalisant sur les patients PVTT Vp4, l'analyse en sous-groupe a démontré un HR de 0.49 (95% CI : 0.24–1.01), suggérant un intérêt majeur dans cette sous-population. Une phase III ultérieure se focalisant sur la population avec PVTT a comparé le sorafenib à la combinaison de sorafenib et CIAH (administration de 5-FU et d'oxaliplatine)⁷. L'étude s'est révélée très largement positive, avec une survie globale médiane de 13.4 mois (95% CI : 10.3-16.5) dans le groupe CIAH-sorafenib vs 7.1 mois (95% CI : 6.3-8.0) dans le groupe sorafenib (HR=0.35 ; 95% CI : 0.26-0.48 ; p<.001), et le bénéfice était similaire à la fois dans les sous-groupes Vp3 (HR=0.29), Vp4 (HR=0.40) et chez les patients avec envahissement extra-hépatique (HR=0.52). Enfin, l'étude FOHAIC a été présentée à l'ASCO 2021⁸. L'essai comparait le sorafenib à la CIAH (avec 5-FU et oxaliplatine). L'étude incluait des patients avec charge tumorale élevée, environ 40% des patients présentant un envahissement du foie >50% et 48%

des patients étant PVTT Vp3 ou Vp4. Les résultats étaient là aussi très largement positifs, avec une amélioration majeure de l'OS : HR=0.41 (95% CI : 0.30-0.55, p<0.001), une OS médiane de 13.9 (95% CI : 10.6-17.2) vs 8.2 (95% CI : 7.5-9.0) ; l'amélioration était encore plus nette dans la population PVTT Vp4 ou à envahissement du foie>50% (HR=0.34, OS médiane 10.8 vs 5.7 mois). Ces données obtenues dans la population asiatique soutiennent fortement l'efficacité de la CIAH, et suggèrent que chez la population à charge tumorale élevée, la CIAH combinée à un traitement systémique devrait conduire à de meilleurs résultats que le traitement systémique seul. Se focaliser sur cette population fournira également des données sur la combinaison durvalumab-tremelimumab, vu que cette population était exclue de l'étude HIMALAYA.

Enfin, la CIAH a été associée à des anti-PD1 dans plusieurs études prospectives limitées, toutes réalisées en Asie⁹⁻¹¹. Les résultats présentaient des taux de réponses objectives (ORR) impressionnants, entre 63% et 70%.

Aucune étude prospective évaluant la CIAH n'a été menée sur une population occidentale à ce jour. Des études de Phase II ont montré l'intérêt de l'association GEMOX (gemcitabine+oxaliplatine) dans le CHC¹²⁻¹⁴, et il a été démontré que le GEMOX peut être administré en CIAH¹⁵. Un effet synergique de l'oxaliplatine avec l'immunothérapie est anticipé, car il induit une mort cellulaire immunogénique¹⁶. La gemcitabine de son côté diminue les cellules immunitaires régulatrices¹⁷. Etant donné que l'administration de GEMOX en CIAH est plus simple à mettre en place que les perfusions prolongées de 5-FU infusions, nous proposons une étude randomisée de phase II/III avec du GEMOX administré en CIAH, combiné à l'association durvalumab-tremelimumab chez des patients traités pour CHC à charge tumorale élevée. Nous nous focaliserons sur la population pour laquelle les traitements locorégionaux ne sont pas réalisables.

Un safety run-in sera réalisé sur les premiers patients inclus dans le bras expérimental, pour s'assurer de la tolérance de cette combinaison de traitements.

L'étude présente plusieurs aspects innovants :

- ✓ C'est la première étude de phase II/III randomisée avec CIAH dans la sphère de l'immunothérapie pour traiter le CHC.
- ✓ C'est la première étude prospective avec CIAH dans le CHC, chez une population occidentale.
- ✓ Des résultats récents remettent en question le bénéfice de l'immunothérapie dans les étiologies non virales du CHC ; l'association de CIAH peut conduire à un effet synergique et améliorer les résultats dans les CHC causés par l'alcool et la NASH.
- ✓ L'étude se focalise sur une population où le besoin d'alternative thérapeutique reste fort, non éligible aux traitements locorégionaux et chez qui le durvalumab-tremelimumab systémique donne des résultats limités. Cette population est souvent exclue des études cliniques financées par l'industrie car son pronostic est mauvais.
- ✓ Un effet synergique de l'oxaliplatine avec l'immunothérapie est attendu, étant donné qu'il induit une mort cellulaire immunogène. La Gemcitabine épuise les cellules immunitaires régulatrices. Il est donc justifié s'associer le GEMOX à l'immunothérapie dans le CHC. L'administration de GEMOX est par ailleurs faisable en 2.5 heures, ce qui est bien plus pratique que les perfusions prolongées de 5-fluorouracile-based pour la CIAH.

Design/description de l'étude :

Etude française multicentrique, randomisée, en ouvert, de phases II/III intégrées évaluant l'efficacité et la sécurité de la combinaison durvalumab/tremelimumab +/- Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH) avec gemcitabine et oxaliplatine, chez des patients avec un carcinome hépatocellulaire à charge tumorale élevée.

La répartition équilibrée des patients sera effectuée par un algorithme de minimisation centralisé, et les randomisations seront stratifiées selon la méthode d'administration de la CIAH (cathéter implantable vs angiographies répétées), le score ALBI (1 vs 2) et le critère de charge tumorale élevée (Vp3 vs Vp4 vs envahissement du foie >50% (quelle que soit la classification PVTT)).

Après la visite initiale, les patients doivent réaliser une série de visites de suivi programmées tous les 2 mois. Ces visites ont pour but d'évaluer l'efficacité des traitements administrés, et comprennent un examen clinique, une batterie de tests biologiques, une imagerie et des évaluations de la qualité de vie. Ces visites auront lieu jusqu'à ce que la progression de la maladie conduise à l'arrêt du traitement à l'étude, ou jusqu'à la fin de l'étude pour les patients qui ne présenteront pas de progression.

La sécurité des traitements sera évaluée pendant toute la phase d'administration des traitements, par des bilans biologiques réguliers et des examens cliniques réalisés avant chaque administration, et jusqu'à 30 jours après la dernière administration des traitements à l'étude.

La fin d'étude est définie par la dernière visite du dernier patient en suivi. Le suivi des patients est prévu pour 18 mois après l'inclusion du dernier patient. Par conséquent, les patients n'ayant pas progressé lors de la fin d'étude sont autorisés à poursuivre le traitement, étant donné qu'il fait partie des soins courants.

Objectif principal :

Phase II : Comparer l'efficacité entre les deux bras en termes de Taux de Réponses objectives (ORR) selon RECIST v1.1.

Phase III : Comparer l'efficacité entre les deux bras en termes de Survie Globale (OS).

Objectifs secondaires :

- ✓ Evaluer la sécurité de la combinaison immunothérapie / CIAH
- ✓ Comparer l'efficacité entre les deux bras en termes de :
 - Survie sans progression (PFS) selon RECIST 1.1 et mRECIST
 - L'ORR selon RECIST 1.1 (pour la phase III)
 - La survie globale (OS) (pour la phase II)
- ✓ Comparer la qualité de vie (HR-QoL) pendant l'étude

Objectifs exploratoires :

- ✓ Comparer l'efficacité entre les deux bras en termes de :
 - ORR selon mRECIST
 - Temps jusqu'à progression
 - Durée de la réponse (DoR) selon RECIST 1.1 et mRECIST

- ✓ Evaluer l'efficacité et la sécurité du rechallenge de la CIAH
- ✓ Études translationnelles évaluant des biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie et à la CIAH

Critères d'inclusion :

Pour être éligibles, les patients doivent respecter les critères suivants :

- 1- Âge ≥ 18 ans
- 2- Patient présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC), de stade avancé ou non résécable diagnostiqué soit à l'histologie soit par les critères radiologiques EASL, si aucune biopsie n'a pu être réalisée en toute sécurité
- 3- Charge tumorale élevée, définie par l'un de ces trois critères : (i) PVTT Vp4, (ii) PVTT Vp3 avec envahissement tumoral bilobaire et/ou (iii) envahissement du foie $>50\%$ (selon l'évaluation de l'investigateur). L'extension extra-hépatique est autorisée
- 4- Classification Child-Pugh A, de stade B ou C selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer classification (BCLC) de l'hépatocarcinome
- 5- Score de performance ECOG 0 ou 1
- 6- Espérance de vie d'au moins 12 semaines
- 7- Poids corporel >30 kg
- 8- Au moins une lésion cible mesurable à l'inclusion, non préalablement irradiée. L'évaluation tumorale par scanner ou IRM doit être réalisée dans les 28 jours avant randomisation
- 9- Fonction adéquate des organes et de la moelle, traduite par les valeurs de laboratoire suivantes :
 - a. Hémoglobine ≥ 9 g/dL.
 - b. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L, /L,$
 - c. Neutrophiles $\geq 1.0 \times 10^9 /L$
 - d. Clairance de la créatinine > 40 mL/min (méthodes Cockcroft ou MDRD)
 - e. ASAT /ALAT $\leq 5x$ limite normale supérieure (LNS)
 - f. Bilirubine sérique $\leq 1.5 \times$ (LNS).
 - g. International normalised ratio (INR) < 2.3
- 10- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception hautement efficace pendant toute la durée de l'étude, et jusqu'à 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie ou de durvalumab et de trémélimumab en association, pendant au moins 15 mois après la fin du traitement par oxaliplatine, pendant au moins 6 mois après la fin du traitement par gemcitabine, et présenter un test de grossesse négatif urinaire ou sérique dans les 7 jours avant la première administration de traitement. En cas de test urinaire, il doit posséder une sensibilité très élevée
- 11- Les hommes non stériles doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à ≥ 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie ou de durvalumab et de

tremelimumab en association, pendant au moins 12 mois après la fin du traitement à l'oxaliplatine, pendant au moins 3 mois après la fin du traitement à la gemcitabine. Un homme est défini comme stérile lorsqu'une azoospermie a été constatée lors d'un examen de sperme et considérée comme preuve définitive d'infertilité. Les hommes ayant un faible nombre de spermatozoïdes (connue sous les termes « sous fertilité » ou fertilité relative) ne doivent pas être considérés comme stériles dans le cadre de cette étude

12- Les hommes et femmes participant à cette étude doivent accepter de ne pas faire de don de sperme ou d'ovocyte pendant la durée du traitement et jusqu'à 180 jours après l'arrêt du traitement

13- Le patient doit avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure, analyse ou prélèvement spécifique à l'essai. Lorsque le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.

14- Le patient est désireux et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'essai, y compris en ce qui concerne le traitement et les visites prévues, ainsi que les examens, y compris le suivi.

15- Les patients doivent être affiliés à un système de sécurité sociale

Critères d'exclusion :

Les critères suivants doivent être vérifiés pendant la phase de screening et avant l'inclusion. La présence de l'un des éléments suivants empêchera l'inclusion du patient :

1. Traitement systémique antérieur (qu'il s'agisse d'immunothérapie, d'anti-angiogéniques, de chimiothérapie ou d'une combinaison de ces traitements)
2. Traitement antérieur par Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique
3. CHC fibrolamellaire, sarcomatoïde ou mélange de CHC et de cholangiocarcinome.
4. Antécédent d'encéphalopathie hépatique au cours des 6 derniers mois ou nécessitant un traitement curatif ou préventif (par ex, utilisation de lactulose ou de rifaximin pour l'encéphalopathie hépatique).
5. Saignement gastrointestinal actif ou lors des 6 derniers mois (par ex, varices œsophagiennes ou saignement d'ulcère). Note : pour les participants ayant un antécédent de saignement de plus de 6 mois, ou jugés à haut risque de varices œsophagiennes par l'investigateur (thrombose du tronc porte principal inclus), il sera nécessaire de réaliser une endoscopie dans les 3 mois précédant l'inclusion et une thérapie endoscopique adéquate selon les standards institutionnels.
6. Toute toxicité résiduelle de grade ≥ 2 selon le NCI CTCAE d'un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopecie, du vitiligo et des valeurs de laboratoires dont les seuils sont définis dans les critères d'inclusion
 - a) Les patients avec une neuropathie de Grade ≥ 2 seront évalués au cas par cas après consultation avec l'investigateur.

- b) Les patients avec une toxicité irréversible dont on ne peut raisonnablement envisager qu'elle soit augmentée par le durvalumab ou le tremelimumab pourront être inclus après validation d'un investigateur.
7. Tout autre traitement anti-cancéreux, y compris les chimiothérapies, les thérapies biologiques ou hormonales. Un traitement hormonal non lié au cancer (par ex, thérapie hormonale de substitution) est acceptable.
 8. Antécédents de maladie auto-immune active (y compris les maladies inflammatoires de l'intestin [par ex, colites ou maladie de Crohn], diverticulites [à l'exception de la diverticulose], lupus érythémateux systémique, syndrome de Sarcoïdose, ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangéite, maladie de Graves, arthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.]). Les cas ci-dessous sont des exceptions :
 - a) Patients avec vitiligo ou alopecie
 - b) Patients avec hypothyroïdisme (par ex, suivant un syndrome d'Hashimoto) stables sous hormone de substitution
 - c) Toute maladie cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique
 - d) Les patients dont la maladie n'a pas été active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus, après validation d'un investigateur formé à l'étude
 - e) Patients avec maladie cœliaque contrôlée par un régime alimentaire seul
 9. Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, de pneumonie non infectieuse ou de maladies non contrôlées, y compris la fibrose pulmonaire, les maladies pulmonaires aiguës.
 10. Antécédent de carcinomatose leptoméningée
 11. Hépatite infectieuse active, positivité aux anticorps de l'hépatite C (HCV), de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ou de l'anticorps HBV (anti-HBc), à l'inclusion. Les participants avec une infection HBV ancienne ou guérie (définie par la présence d'anti-HBc et l'absence de HBsAg) sont éligibles. Les participants positifs aux anticorps HCV sont éligibles seulement si leur PCR pour l'ARN HCV est négative.
 12. Résultat positif connu au test du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (Anticorps VIH 1/2 positifs) ou tuberculose active (évaluation clinique incluant les antécédents, l'examen physique et les résultats radiologiques, ou dépistage de la tuberculose selon les pratiques locales).
 13. Maladie intercurrente non contrôlée, incluant les infections en cours ou actives, l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, l'hypertension non contrôlée, l'angine de poitrine non stable, l'arythmie cardiaque, la maladie pulmonaire interstitielle, les conséquences gastrointestinales chroniques graves de la diarrhée
 14. Intervalle de QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) ≥ 470 ms, calculé à partir de 3 ECGs (réalisés à 5 minutes d'écart chacun)
 15. Prise de traitement immunosuppresseur en cours ou dans les 14 jours avant la première administration de durvalumab et de tremelimumab. Exceptions à cette contre-indication :
 - Stéroïdes topiques inhalés par voie nasale, ou injection locale de stéroïdes (par ex, injection intra-articulaire)

- Corticostéroïdes systémiques à dose physiologique, n'excédant pas 10 mg/jour de prednisone ou équivalent
 - Stéroïdes en prémédication pour les réactions d'hypersensibilité (par ex, prémédication avant un CT scan)
16. Vaccin vivant reçu dans les 30 jours avant la première dose du traitement à l'étude.
 17. Antécédent de transplantation allogénique, ou patient éligible à la transplantation, le patient ne doit pas être éligible à une greffe de foie
 18. Procédure chirurgicale majeure (selon le jugement de l'investigateur) dans les 28 jours avant la première administration de traitement à l'étude. Note : les chirurgies locales de lésions isolées, à visée palliative, sont acceptables
 19. Présence d'un cancer antérieur actif au cours des 5 années précédant l'inclusion à l'exception des cancers curables localement considérés comme guéris ou réséqués avec succès, tels que les cancers basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, le cancer superficiel de la vessie, les cancers gastriques, le carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus, ou les carcinomes mammaires. Tout traitement oncologique concomitant est interdit pendant la phase de traitement.
 - a) radiothérapie dans les 28 jours avant la première dose du traitement à l'étude
 20. Allergie ou hypersensibilité connue à l'un des traitements à l'étude, ou à l'un des excipients de ces traitements.
 21. Les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que les hommes ou femmes en âge de procréer et refusant d'employer un contraceptif efficace du screening jusqu'à 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie, ou jusqu'à 180 jours après la dernière administration de la combinaison durvalumab et tremelimumab.
 22. Participation à une autre étude clinique thérapeutique dans les 30 jours avant l'inclusion
 23. Traitement antérieur ou randomisation antérieure dans une étude clinique incluant le durvalumab et/ou le tremelimumab, quel qu'ait été le bras de traitement assigné.
 24. Participation concomitante à une autre étude clinique, sauf les études observationnelles (non-interventionnelles) et sauf pendant la période de suivi des études interventionnelles
 25. Patients privés de libertés ou sous tutelle ou curatelle
 26. Patients incapables de respecter le protocole pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques, ou maladie psychiatrique/condition sociale qui limiterait la compliance aux exigences de l'étude, augmenterait le risque d'occurrence des AE ou compromettrait la capacité du patient à émettre un consentement éclairé par écrit
 27. Troubles ioniques tels que :
 - a. Potassium < 3,5 mEq/L (< 3,5 mmol/L)
 - b. Magnesium < 1,8 mg/dL (< 0,70 mmol/L)
 - c. Concentration de calcémie totale < 8.8 mg/dL (< 2.20 mmol/L)

Critère d'évaluation principal :

Pour la Phase II : Taux de réponses objectives (ORR), défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse selon RECIST 1.1 est une réponse complète ou partielle, de la randomisation jusqu'au suivi 6 mois après la fin de traitement.

Pour la Phase III : la Survie Globale (OS) définie comme le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. Les patients vivants ou perdus de vue au moment de l'analyse seront censurés à la date de leur dernière visite protocolaire.

L'étude de phase III sera menée uniquement si la phase II est positive. Tous les patients inclus pendant la phase II seront inclus dans l'analyse de la phase III.

Critères d'évaluation secondaires :

- La sécurité de la combinaison, évaluée par :
 - La fréquence des toxicités limitantes (LT) se produisant pendant la période de la combinaison (c'est-à-dire les 12 premières semaines). Une LT est définie comme une toxicité reliée au traitement expérimental et nécessitant l'arrêt définitif de l'un des traitements de l'étude (HAIC ou Durvalumab ou Tremelimumab).
 - La fréquence et la sévérité des événements indésirables reliés aux traitements (AEs) selon le NCI-CTCAE v5.0, jusqu'à 30 jours après la fin d'un des traitements à l'étude.
- La survie sans progression (PFS), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de première progression selon les critères RECIST v1.1 et mRECIST. Les patients vivants ou perdus de vue au moment de l'analyse seront censurés à la date de leur dernière visite protocolaire.
- Pour la phase II : la survie globale (OS), définie comme le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. Les patients vivants ou perdus de vue au moment de l'analyse seront censurés à la date de leur dernière visite protocolaire.
- Pour la phase III : le taux de réponses objectives (ORR), défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse selon RECIST 1.1 est une réponse complète ou partielle
- La qualité de vie, évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et HCC-18, évaluée à l'inclusion (avant randomisation) et tous les deux mois jusqu'à progression ou fin d'étude.

Critères d'évaluation exploratoires :

- Le taux de réponses objectives (ORR), défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse selon mRECIST est une réponse complète ou partielle, selon le jugement de l'investigateur.

- Le temps jusqu'à progression (TTP), défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression radiologique selon RECIST v1.1, selon le jugement de l'investigateur. Les décès seront censurés.
- Le temps jusqu'à progression (TTP), défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression radiologique selon mRECIST, selon le jugement de l'investigateur. Les décès seront censurés.
- La Durée de réponse (DoR), définie comme le délai entre la première preuve de réponse complète ou partielle et la preuve d'une première progression, selon RECIST v1.1 et selon mRECIST. Seuls les patients avec une réponse objective seront pris en considération pour ce critère.
- ORR, PFS, TTP, DoR selon RECIST v1.1 et selon mRECIST chez les patients ayant reçu un rechallenge de CIAH. Ces critères sont évalués de la date de début de la seconde CIAH jusqu'à la date de progression ultérieure ou de fin d'étude.
- La collecte d'échantillons sanguins et tumoraux pour des analyses ultérieures, incluant l'analyse de l'ADNct à l'inclusion puis pendant le traitement, pour rechercher des biomarqueurs potentiels de réponse au traitement

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Nom des médicaments et administration :

Nom du médicament (DCI)	Nom commercial ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Durvalumab	Imfinzi®	Solution à diluer pour perfusion de 500 mg, contenant 50 mg/mL	I.V	1500mg
Tremelimumab	Imjudo®	Solution à diluer pour perfusion 300 mg, 20 mg/mL	I.V	300mg
Gemcitabine hydrochloride	Gemzar® ou générique	Solution à diluer pour perfusion de 10 mL, ou poudre à diluer pour perfusion	Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH)	1000mg/m ² pendant 30 minutes
Oxaliplatine	Eloxatin® ou générique	Solution à diluer pour perfusion de 20 mL, contenant 100 mg	Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH)	100mg/m ² pendant 2h

(1) Lorsqu'un générique peut être utilisé, renseigner la DCI. Le choix du produit commercial utilisé est alors à la discrétion du centre investigateur.

Schémas thérapeutiques (identiques pendant la phase II et la phase III de l'étude):

Les patients seront randomisés (1:1) dans l'un des deux bras ci-dessous :

Bras expérimental (bras A)

Durvalumab 1500mg toutes les 4 semaines (Q4W) + Tremelimumab 300mg en injection unique, combiné à la CIAH de gemcitabine 1000mg/m² pendant 30 minutes suivi par l'oxaliplatine 100mg/m² pendant 2h (schéma GEMOX).

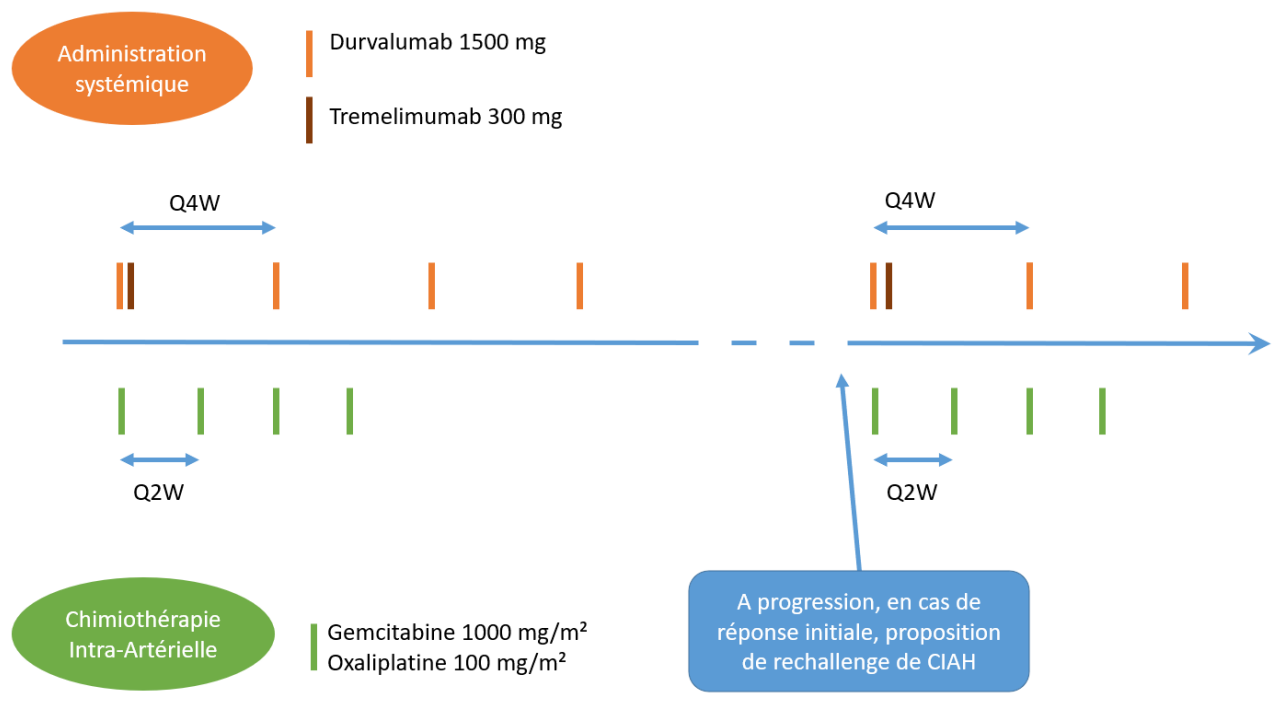
Le Durvalumab 1500 mg en IV combiné au tremelimumab 300 mg en IV, une seule dose administrée au C1J1, suivi par une du durvalumab en monothérapie 1500 mg en IV Q4W, débutant 4 semaines après la première administration de la combinaison, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le Tremelimumab sera administré en premier ; l'injection de durvalumab sera réalisée environ une heure (2 au maximum) après la fin de l'injection de tremelimumab. Le temps d'administration standard des deux molécules est d'une heure, toutefois si des interruptions se produisent pendant l'administration, la durée totale d'administration ne doit pas dépasser 8 à température ambiante.

La CIAH sera administrée durant une angiographie unique, sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un cathéter implantable. Si le centre choisit d'utiliser un cathéter malgré tout, il faudra respecter un délai minimum d'une semaine entre la pose du cathéter et le début du traitement. Toutefois, l'angiographie est à prioriser.

La CIAH sera effectuée le même jour que l'injection de durvalumab-tremelimumab, et répétée toutes les 2 semaines (Q2W) pendant 4 cycles, puis le durvalumab sera poursuivi seul jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

En cas de réponse objective initiale après 4 cycles de CIAH avec le GEMOX, puis de progression ultérieure sous durvalumab, il sera proposé un rechallenge de 4 cycles additionnels de CIAH (incluant le rechallenge avec une dose unique de tremelimumab, et la poursuite du durvalumab jusqu'à progression).

Le Durvalumab pourra être poursuivi après la progression confirmée à la discrétion de l'investigateur, si le patient continue de tirer un bénéfice du traitement.

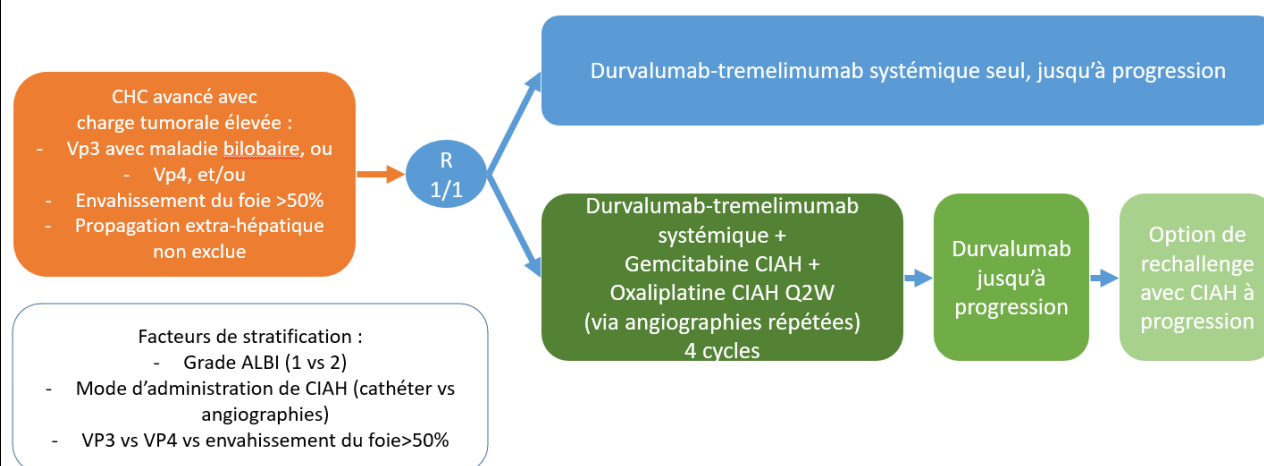


Bras contrôle (bras B)

Durvalumab 1500mg toutes les 4 semaines (Q4W) + Tremelimumab 300mg en injection unique.

Le Durvalumab 1500 mg en IV combiné au tremelimumab 300 mg en IV, une seule dose administrée au C1J1, suivi par une du durvalumab en monothérapie 1500 mg en IV Q4W, débutant 4 semaines après la première administration de la combinaison, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le Tremelimumab sera administré en premier ; l'injection de durvalumab sera réalisée environ une heure (2 au maximum) après la fin de l'injection de tremelimumab. Le temps d'administration standard des deux molécules est d'une heure, toutefois si des interruptions se produisent pendant l'administration, la durée totale d'administration ne doit pas dépasser 8 à température ambiante.

Le Durvalumab pourra être poursuivi après la progression confirmée à la discrétion de l'investigateur, si le patient continue de tirer un bénéfice du traitement.

Flowchart de l'étude :**Durée moyenne du traitement :**

6 mois

Rechallenge :

Pour être éligibles au rechallenge, les patients doivent respecter les quatre critères suivants : avoir atteint une réponse objective selon RECIST v1.1 durant le traitement initial par CIAH, avoir progressé plus de 6 mois après la dernière administration de CIAH, ne pas présenter de toxicité résiduelle de la chimiothérapie au-delà d'un grade 1 (selon le CTCAE) et l'investigateur doit considérer que la CIAH est la meilleure option disponible pour le patient.

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Nous proposons une étude de phase II/III intégrée pour tester si la combinaison de CIAH et de thérapies immuno-oncologiques (IO) apporte davantage de bénéfices qu'une combinaison IO seule, chez des patients atteints de CHC à charge tumorale élevée, incluant la thrombose des veines de gros calibre.

A partir des résultats obtenus sur l'essai HIMALAYA, dans une population moins sévère (voir la section rationnel), on estime l'ORR du bras contrôle à environ 20%. Dans la population asiatique à charge tumorale élevée, une étude de phase I/II avec des combinaisons similaires a atteint un ORR entre 63% et 70%. Dans le cadre de la population de notre étude, nous faisons l'hypothèse qu'un ORR de 40% ou plus serait intéressant.

Dans l'étude IMBrave150, l'OS des patients CHC à charge tumorale élevée traités par atezolizumab-bevacizumab était de 7.6 mois, représentant un gain de 2 mois par rapport au sorafenib. L'OS médiane de la même population était de 10.8 mois dans l'étude FOHAIC, les patients étant traités par CIAH seule, ce qui représente un gain de 5 mois par rapport au sorafenib. Il est donc raisonnable de faire l'hypothèse d'une OS médiane de 12 mois avec la combinaison de durvalumab-tremelimumab et de CIAH, ce qui équivaut à un hazard ratio de 0.625 environ.

Un design de phase II décrit par A. Hern, avec une seule étape et un seul bras, utilise une distribution binomiale exacte et un risque alpha unilatéral de 10% et beta de 5%. Ce design requiert l'inclusion de 45 patients dans le bras expérimental pour démontrer que l'ORR réel est supérieur à 20%. Par conséquent, **90** patients doivent être inclus dans les 2 bras de l'étude pendant la phase initiale.

En considérant 36 mois de recrutement linéaire et 36 mois de suivi médian, et en se basant sur la méthode de Chow SC, Shao J, Wang H. Sample Size Calculation in Clinical Research. New York: Marcel Dekker, 2003 ; pour rejeter l'hypothèse nulle d'un OS médian similaire dans les 2 bras, l'étude requiert un total de **196** patients avec un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 85%.

Les calculs sont basés sur une approche conservatrice des effectifs, qui suppose que les critères de jugement de l'OS et de l'ORR sont indépendants.

Lors de l'analyse de phase II, si plus de 12 patients présentent une réponse au traitement dans le bras expérimental, l'étude poursuivra le recrutement en phase III. Sinon, l'étude sera arrêtée pour manque de preuve de l'efficacité en termes d'ORR. La puissance statistique globale de l'étude est 0.80 (La phase II de l'étude réduit la puissance de 0.85 à 0.80). Toutefois, l'inflation du risque alpha est contrôlée de manière stricte par l'utilisation d'une procédure de test fermée, avec un test hiérarchisé pré-spécifié des deux objectifs primaires, le degré de significativité unilatéral global n'est donc pas supérieur à 0.025, et ne nécessite aucun ajustement. Les résultats de l'analyse de Phase II et de l'ORR ne seront transmis qu'aux membres du Data and Safety Monitoring Board (DSMB) de sorte qu'aucun biais de recrutement clinique ne soit introduit dans la Phase III. Enfin, nous pouvons conclure que le design en phase II/III intégrées conduits à une réduction relative du nombre de patients nécessaires de 45%, par rapport à la conduite de 2 études séparées.

Une suspension provisoire du recrutement peut être mise en œuvre entre les phases II et III afin d'évaluer le seuil minimal de 13 réponses requises pour passer à la phase III. Cette période de suspension ne dépassera pas 6 mois mais pourra être plus courte si le nombre requis de réponses est observé avant le recrutement des 45 premiers patients dans le groupe expérimental, auquel cas aucune suspension ne sera nécessaire.

En plus de l'aspect combiné phase II/III du design, d'autres composants seront inclus dans la conduite de l'étude.

Une phase de safety run-in sera planifiée pour évaluer la tolérance de la combinaison des traitements. La combinaison spécifique de cette étude n'a jamais été étudiée auparavant. Toutefois, la combinaison de chimiothérapies avec le durvalumab-tremelimumab a été testée dans une étude de phase 1 (NCT02715531). Après l'inclusion et le traitement des 3, 6 et 12^es patients dans le bras expérimental, à la fin des 4 injections de CIAH une analyse de sécurité sera réalisée (focalisée sur les événements indésirables reliés à l'immunothérapie d'une part, et affectant le foie d'autre part) et revue par un DSMB indépendant. Une revue régulière de la sécurité des traitements sera ensuite effectuée tous les 6 mois.

F) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Types d'échantillons :

- Tissulaire : biopsie pré-traitement
- Echantillons sanguins pour l'ADNct et l'ADN constitutionnel

Volume des prélèvements :

- Tumeur : échantillon FFPE pour extraction ADN et ARN - 1 bloc tumoral
- Sang : 3 échantillons de 10 mL à l'inclusion, au C3 de durvalumab et à fin de traitement

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 36 mois

Pour la phase II : recrutement pendant 18 mois

Pour la phase III : le recrutement nécessitera 18 mois supplémentaires

PERIODE DE TRAITEMENT : 6 mois

PERIODE DE SUIVI : suivi médian de 33 mois

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL :

Pour la phase II : 6 mois après l'inclusion du dernier patient, pour l'analyse de l'ORR.

Pour la phase III : 18 mois après l'inclusion du dernier patient (c-à-d 48 mois après l'inclusion du premier patient si le recrutement suit la projection initiale)

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 60 mois

Phase II : 18 mois de période d'inclusion + 6 mois jusqu'à analyse (= 24 mois)

Phase III : 18 mois d'inclusion + 18 mois de suivi après l'inclusion du dernier patient

CALENDRIER DES VISITES ET DES ACTIVITÉS

Visites	Pré-Traitement	Période de Traitement*						Suivi	
		Administration de Durvalumab	Administration de Tremelimumab	Cycle de HAIC (bras expérimental)	Tous les 2 mois (jusqu'à progression ou toxicité inacceptable)	Visite de fin de traitement	Visite finale		
DATE DES VISITES	Dans les 28 jours avant le J1	J1 puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	J1	J1 puis toutes les 2 semaines (4 cycles)		A 2 mois	A progression et/ou changement de traitement	4-6 semaines après la dernière administration protocolaire	Jusqu'au décès ou jusqu'à 18 mois après la fin de suivi du dernier patient inclus
Consentement éclairé ¹	X								
Antécédents médicaux ²	X								
Interrogatoire médical ³	X	X	X	X			X	X	X
Examen physique complet ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen physique succinct ⁵		X	X	X				X	
Test de grossesse ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Check-up biologique complet ⁷	X	X	X	X			X	X	X
Sérologie HBV/HCV	X								
ECG	X	X		X ¹³	X		X		
Marqueurs tumoraux ⁸	X				X		X	X	X
Ancillaire : ADNct (recherche translationnelle) ¹³	X					X	X		
Ancillaire : échantillons FFPE biopsie du diagnostic ¹³	X								
Questionnaires de qualité de vie ¹²	X				X		X	X	
Evaluation tumorale ¹⁰	X				X		X		X
Evènements indésirables ¹¹	X	X	X	X			X	X	X
Statut vital									X
Traitements ultérieurs									X

*Période de traitement : En cas de réponse initiale après 4 cycles de CIAH puis de progression ultérieure sous durvalumab, un rechallenge de 4 cycles supplémentaires de CIAH (et d'une dose unique de tremelimumab) est possible, tout en poursuivant le durvalumab jusqu'à la progression suivante.

- ¹ **Consentement éclairé** il doit être obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude
- ² **Histoire médicale** elle inclut les données démographiques, antécédents médicaux, chirurgicaux et allergiques, ainsi que les caractéristiques du CHC (date du diagnostic, type, grade, localisation, traitements antérieurs...)
- ³ **Interrogatoire médical** cela inclut l'évaluation des traitements concomitants, des compléments alimentaires, du statut tabagique. Les traitements concomitants (prescrits ou pris volontairement) doivent être renseignés, ce qui inclut les chimiothérapies prises de la fin de traitement jusqu'au décès.
- ⁴ **Examen physique complet** Il inclut le score PS, les signes vitaux, la taille, le poids, une évaluation des organes, un examen détaillé et le relevé des symptômes liés au cancer
- ⁵ **Examen physique succinct** il inclut le score PS, les signes vitaux, le poids et un examen bref des systèmes pertinents
- ⁶ **Test de grossesse** (urinaire ou sanguin) en cas d'absence de contraception efficace, chez les femmes en âge de procréer ; Pour les femmes en âge de procréer, tests de grossesse mensuels tout au long de l'étude jusqu'à la fin de l'exposition aux traitements et conformément aux Recommandations relatives à la contraception et aux tests de grossesse des essais cliniques et donc au moins jusqu'à :
 - a. 15 mois après la fin du traitement par oxaliplatine
 - b. 6 mois après la fin de traitement par gemcitabine
 - c. 3 mois après la fin du traitement par durvalumab
- ⁷ **Check-up biologique complet** : Numération Formule Sanguine complète, biochimie (sodium, potassium, magnésium, calcium, chlore, ASAT/ALAT, PAL, yGT, bilirubine totale et conjuguée, albumine, protéines, LDH, lipase, créatinine, urée, clairance de la créatinine calculée), sérologie HBV/HCV, partial thromboplastin time (PTT), prothrombin ratio (PR), fonction Thyroïdienne: thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (T3), free thyroxine (T4). Avant les administrations de traitement, à réaliser dans les 48 heures précédentes.
- ⁸ **Marqueurs tumoraux** : AFP.
- ⁹ **Evaluation tumorale** (en utilisant RECIST 1.1, mRECIST) : scanner/IRM du thorax, de l'abdomen et du pelvis, et selon l'indication clinique, de toute autre localisation tumorale. La même technique d'imagerie (scanner ou IRM) doit être utilisée pendant toute la durée de l'étude.
- ¹⁰ **Evènements indésirables** Cela inclut l'évaluation des évènements indésirables graves, depuis la date de signature du consentement jusqu'à 30 jours après la dernière administration de traitement.
- ¹¹ **Questionnaires de qualité de vie** : Questionnaires EORTC QLQ-C30 et HCC-18 à compléter à l'inclusion (avant randomisation), puis tous les 2 mois jusqu'à fin d'étude.
- ¹² **Etude ancillaire optionnelle** :
 - a. Echantillon FFPE de la biopsie tumorale au diagnostic, lorsqu'il est disponible
 - b. ADN tumoral circulant (ADNct) 3 prélèvements sanguins de 10 mL chacun en tube EDTA, prélevés à baseline, au C3 de durvalumab (2 mois après le début du traitement) et à l'arrêt du traitement expérimental
- ¹³ ECG avant et après chaque administration d'oxaliplatine