

"Sécurité de l'association Atezolizumab/Bevacizumab chez les patients ayant subi une transplantation hépatique et présentant un carcinome hépatocellulaire avancé"
IMMUNO-TH

RESUME DU PROTOCOLE DE RECHERCHE RELATIF A UN ESSAI
CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Version N°2.0 du 04/07/2025
Code projet : APHP230899 / N° EU CT: 2024-514400-14-00

Investigateur coordonnateur	Manon ALLAIRE Service d'hépatogastroentérologie Hôpital Pitié-Salpêtrière Tél : 01 42 12 70 64 / Email : manon.allaire@aphp.fr
Responsable scientifique	Filomena CONTI Service de médecine de la transplantation hépatique Hôpital Pitié-Salpêtrière Email : filomena.conti@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et par délégation : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Hôpital Saint-Louis - 1, avenue Claude Vellefaux Réfèrent projet DRCI-Siege: Marthe DEMBELE Tél : 01 44 84 17 80 / Email : marthe.dembele@aphp.fr
Structure chargée du suivi de la recherche	Unité de Recherche Clinique (URC) – Pitié Salpêtrière-Charles Foix 47-83 bd de l'hôpital. 75013 PARIS Réfèrent projet DRCI-URC : Anne BISSERY Tél : 01 42 16 24 32 / Email : anne.bissery@aphp.fr
Coordination pharmaceutique	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) Département Essais Cliniques 7, Rue du Fer à moulin 75005 PARIS Pharmacien : Dr Blandine LEHMANN Email : blandine.lehmann@aphp.fr Réfèrent projet : Marine MESTRESSAT DIT CASSOU Email : marine.mestressatditchassou@aphp.fr Tel: 01 46 69 14 02
Structure chargée de la vigilance	Secteur Vigilance - DRCI Hôpital Fernand Widal 200, rue du Faubourg Saint-Denis 75475 Paris Responsable du Secteur Vigilance : Sarra DALIBEY, Tel : 01 40 27 57 85 / Email : sarra.dalibey@aphp.fr Evaluation de la sécurité : Katya TOUAT Tél : 01 40 27 55 56 / Email: eig-vigilance.drc@aphp.fr

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Résumé - Protocole « IMMUNO-TH », version 2.0 du 04/07/2025

1/6

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

Version 1.0 du 16/01/2023

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Justification scientifique	<p>Le pronostic des patients transplantés du foie (LT) présentant une récurrence du carcinome hépatocellulaire (CHC) ayant progressé après un traitement locorégional ou immédiatement métastatique est faible. Les traitements utilisés dans ce cas sont des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) avec un faible taux de réponse et souvent mal tolérés. Les résultats positifs de l'étude Imbrave 150 en termes d'augmentation de la survie associée à une bonne tolérance du traitement, nous invitent à considérer la possibilité de proposer la combinaison de traitement Atezolizumab-Bevacizumab (Atezo-Beva) aux patients transplantés hépatiques.</p> <p>L'immunosuppression après une transplantation de longue durée est faible par rapport à la plupart des autres receveurs d'organes, et les receveurs de foie sont considérés comme présentant un risque immunologique plus faible. Toutefois, l'utilisation d'ICI a été associée à un risque de rejet hépatique chez les patients ayant subi une transplantation à long terme. Dans cette étude, afin de prévenir la survenue du rejet cellulaire aigu (RCA), nous proposons d'adopter un régime immunosuppresseur standardisé proche de celui utilisé immédiatement après la LT mais avec des objectifs thérapeutiques plus faibles pour le tacrolimus et l'évérolimus afin de permettre au traitement d'immunothérapie d'être efficace. La meilleure tolérance des greffons hépatiques conduira probablement à un risque de rejet plus faible avec l'Atezo-Beva qu'avec d'autres greffes d'organes.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p>Objectif principal : Etudier la sécurité (ACR sur l'histologie) à 6 mois de la combinaison Atezo-Beva en première ligne chez des patients transplantés hépatique avec un CHC récurrent en association avec un traitement immunosuppresseur standardisé pour prévenir le risque de rejet du greffon hépatique.</p> <p>Critère d'évaluation principal : Taux de rejet cellulaire aigu (ACR) (défini par un score histologique de Banff ≥ 5) à 6 mois (confirmé par un centre expert externe).</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1. Etudier la sécurité (ACR sur histologie) à 24 mois et à la fin du traitement de l'Atezo-Beva 2. Évaluer l'efficacité et la tolérance d'Atézo-Beva en première ligne, en association avec un traitement immunosuppresseur standardisé chez les patients transplantés hépatiques atteints de carcinome hépatocellulaire avancé pour prévenir le risque d'ACR basé sur : <ul style="list-style-type: none"> • la Survie Sans Progression (SSP) • la Survie Globale (SG) • le taux de réponse objective (ORR) (réponse complète et partielle) • la durée de réponse • la qualité de vie des patients sous traitement Atezo- Beva 3. Comparer l'efficacité (SG et SSP) du traitement par Atezo-Beva chez les patients transplantés hépatiques par rapport à une cohorte rétrospective historique de patients transplantés hépatiques traités par ITK en première ligne déjà disponibles 4. Évaluer les événements indésirables liés au traitement par Atezo-Beva 5. Évaluer l'évolution du niveau d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) pendant le traitement Atezo-Beva et son association avec l'ACR, la SSP et l'SG. <p>Recherche translationnelle/études auxiliaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer avant la première injection, le rapport entre le risque d'ACR, de SSP, d'effets secondaires et : <ul style="list-style-type: none"> • L'imagerie "Immunome" sur échantillon tumoral et échantillon hépatique non tumoral pour quantifier et régionaliser les

	<p>populations immunitaires sur pathologie (Imagerie Multispectrale, Mantra)</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'analyse de l'ADN leucocytaire pour identifier les variantes génétiques constitutionnelles <p>- Évaluer avant la première injection ou juste avant la deuxième injection et à 3 mois, le rapport entre le risque d'ACR, de SSP, de SG, d'effets secondaires et :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'«immunomonitoring » sur échantillon sanguin (fréquence et/ou phénotype des cellules immunitaires circulantes) • la présence de cellules tumorales (biopsies liquides) • la présence d'ADN tumoral circulant et le type de mutations • la présence de protéines circulantes • le profil des exosomes circulants
Schéma expérimental	Essai de phase 2 multicentrique ouvert à un seul bras en deux étapes.
Population concernée	Patients adultes ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence du CHC à un stade avancé avec une indication pour un traitement systémique
Critères d'inclusion :	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de plus de 18 ans et de moins de 90 ans : - Ayant subi une transplantation hépatique depuis plus de 6 mois (pour prévenir le risque plus élevé d'ACR qui existe dans les premiers mois après la LT et pour traiter les populations qui ont un régime immunosuppresseur réduit longtemps après la LT) - Avec un diagnostic de récurrence du CHC selon les critères de diagnostic de l'EASL - Avec un CHC avancé non accessible à la chirurgie et au traitement locorégional - Avec au moins une lésion mesurable non traitée - Avec une proposition d'Atezo-Beva en traitement de première ligne faite lors d'une réunion multidisciplinaire - Fonction hématologique et organique satisfaisante, définie par les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude, sauf indication contraire : <ul style="list-style-type: none"> ○ $NAN \geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/μL) sans facteur de stimulation des colonies de granulocytes ○ $Lymphocytes \geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/μL) ○ $Plaquettes \geq 75 \times 10^9/L$ (75,000/μL) sans transfusion ○ $Hemoglobine \geq 90 g/L$ (9 g/dL). Les patients peuvent être transfusés pour atteindre ce critère ○ $ASAT, ALAT \leq 5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) ○ $bilirubine \leq 3x$ LSN ○ $Clairance de la creatinine \geq 40 mL/min$ (calculée avec la formule de the Cockcroft-Gault) ○ Pour les patients ne recevant pas de traitement anticoagulant : INR ou $TCA \leq 2x$ LSN ○ <i>Bandelette urinaire pour protéinurie <2+ (dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude). Les patients présentant une protéinurie $\geq 2+$ lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive bénéficieront d'un prélèvement d'urine de 24 heures devant montrer <1 g de protéines en 24 heures</i> - Statut de performance ECOG de 0 ou 1 - Pour les femmes en âge de procréer et les hommes : accord de rester abstinentes ou d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins : <ul style="list-style-type: none"> ○ 5 mois après la fin du traitement par atézolizumab, ○ 6 mois après la fin du traitement par bevacizumab

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - If cirrhosis, Classe A Child-Pugh - Antécédents d'ACR dans les 3 mois précédant le début du traitement par Atezo-Beva - Score de Banff pour le rejet cellulaire aigu ≥ 3 sur la biopsie du foie réalisée avant l'initiation du traitement. - Femme enceinte ou allaitante - Patient non affilié à un régime de sécurité sociale bénéficiaire ou ayant droit ou à la PUMA - Patient n'ayant pas signé le consentement - Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisatrice, de pneumopathie médicamenteuse ou de pneumopathie idiopathique, ou signes de pneumopathie active sur le scanner thoracique de dépistage. Le patient n'a pas signé son consentement - Antécédents de tumeurs malignes autres que le CHC dans les 5 ans précédant le dépistage, à l'exception des tumeurs malignes présentant un risque négligeable de métastases ou de décès. - Varices œsophagiennes et/ou gastriques non traitées ou traitées de manière incomplète, avec saignement ou risque élevé de saignement - Événement hémorragique antérieur dû à des varices œsophagiennes et/ou gastriques dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude. - Hypertension artérielle insuffisamment contrôlée (définie comme la pression artérielle systolique (TA) ≥ 160 mmHg et/ou tension artérielle diastolique > 100 mmHg), sur la base d'une moyenne de ≥ 3 lectures de TA sur ≥ 2 séances Un traitement antihypertenseur pour atteindre ces paramètres est autorisé. - Antécédents de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive - Antécédents d'obstruction intestinale et/ou signes cliniques ou symptômes d'obstruction gastro-intestinale, y compris maladie subocclusive liée à la maladie sous-jacente ou nécessité d'une hydratation parentérale systématique. - Plaie grave, non cicatrisante ou déhiscente, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée. - Maladie métastatique touchant les principales voies respiratoires ou les vaisseaux sanguins, ou masses tumorales médiastinales situées au centre. - Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients du RCP du bevacizumab et du RCP de l'atezolizumab - Hypersensibilité aux produits cellulaires d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants - Antécédents de réactions thromboemboliques artérielles, notamment accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires et infarctus du myocarde ; - Maladie cardiovasculaire importante (telle qu'une maladie cardiaque de classe II ou plus de la New York Heart Association, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral) dans les 3 mois précédant le début du traitement à l'étude, une arythmie instable ou un angor instable - Antécédents de maladie leptoméningée - Tuberculose active - Infection grave dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, hospitalisation pour complications d'une infection, bactériémie ou pneumonie sévère -
Traitement(s) à l'essai	Combinaison Atezolizumab - bevacizumab

Traitement de référence	Pas de comparateur, étude de phase 2 à un seul bras
Autres actes ajoutés par la recherche	Atezolizumab 1200 mg et Bevacizumab 15 mg/kg de poids corporel administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines à l'hôpital. Echantillon de sang (Tube sec 6mL) pour le dosage DSA Évaluation cognitive et de la qualité de vie
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	Avantages pour les participants : réponse anti-tumorale, amélioration de la qualité de vie et de la survie.
Déroulement pratique	<p>La visite de sélection sera effectuée au cours d'une réunion multidisciplinaire où la procédure sera validée. Avant l'inscription, les patients seront informés de l'étude et de toutes les procédures de recherche, du programme de chaque visite et auront la possibilité de poser des questions.</p> <p>Visite d'inclusion : Les critères d'inclusion et de non inclusion seront vérifiés et les données nécessaires à l'inclusion seront recueillies sur la base des évaluations effectuées lors de la visite de sélection. Le consentement éclairé sera recueilli.</p> <p>Visites de traitement (toutes les 3 semaines) : Traitement : combinaison Atezo-Beva administrée à V1 (J1) et toutes les trois semaines jusqu'à la progression du CHC, le traitement immunosuppresseur standardisé sera maintenu. Protocole immunosuppresseur standardisé : - Tacrolimus (objectif 5-7ng/ml) - Micophénolate Mofetil 1000 mg par jour - Corticostéroïdes au moins 5 mg par jour L'évérolimus sera poursuivi s'il a déjà été commencé avant l'inclusion (objectif 5-7ng/ml). Si l'évérolimus n'a pas été commencé avant l'inclusion, il ne sera pas administré, mais le protocole suivant sera adopté : corticoïdes + Tacrolimus + Cellcept.</p> <p>Visites de suivi spécifiques : Visite 1 (D1) - Jour de la 1^{ère} perfusion Atezo-Beva : - Collecte d'échantillons destinés à la recherche - DSA (anticorps spécifiques du donneur) - Échantillon de sang (étude ancillaire) - Évaluation cognitive et de la qualité de vie Visite 2 (J21) – Jour de la 2^{ème} perfusion Atezo-Beva : - Collecte d'échantillons destinés à la recherche - DSA (anticorps spécifiques du donneur) - Echantillon de sang (étude ancillaire) Visite 3 (J84) - 4^{ème} perfusion : 3 mois après l'initiation du traitement par Atezo-Beva - Collecte d'échantillons destinés à la recherche - DSA (anticorps spécifiques du donneur) - Échantillon de sang (étude ancillaire) - Évaluation radiologique (tomodensitométrie) - Évaluation cognitive et de la qualité de vie Visite 4(M6), Visite 5(M9), Visite 6(M12), Visite 7(M15), Visite 8(M18), Visite 9(M21) : - Évaluation radiologique (tomodensitométrie) - DSA (anticorps spécifiques du donneur) à M6, M9, M12, M18 - Évaluation de la cognition et de la qualité de vie à M6, M12, M18 Fin de la visite M24 : - DSA (anticorps spécifiques du donneur) - Évaluation radiologique (tomodensitométrie) - Évaluation cognitive et de la qualité de vie En cas de suspicion d'ACR, l'Atezo-Beva sera arrêté et le choix du traitement de l'ACR sera laissé à la discrétion de chaque centre. Les examens suivants seront effectués comme recommandé par les soins standards : - Évaluation radiologique (CT-scan) dans le cadre des soins - Biopsie du foie avec évaluation du score de Banff - DSA (Donor specific antibodies) (1 tube sec 6mL)</p>

	<p>Les analyses suivantes, dédiées à la recherche, seront effectuées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revue histologique centralisée avec analyses complémentaires de la partie non tumorale. - Collecte d'échantillons destinés à la recherche : prise de sang (étude ancillaire), pour les centres en région parisienne
Nombre de sujets sélectionnés	64 patients
Nombre de centres	En France : 11 centres universitaires
Durée de la recherche	<p>Durée d'inclusion : 24 mois Durée de participation (traitement + suivi) : 24 mois Durée totale : maximum 48 mois</p>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	3 à 7 patients recrutés par site et par an (maladie rare), Le recrutement par centre dépendra du nombre de greffes de CHC par an et par centre.
Analyse statistique	<p>En utilisant un plan de Fleming en deux étapes, en supposant un taux de rejet acceptable de 5% (p_0), nous devons inclure 38 patients lors de la première étape et 12 autres après l'analyse intermédiaire (total $N = 50$) pour détecter un taux de rejet supérieur à 15% avec une puissance de 95% et un taux d'erreur de type I de 23%.</p> <p>L'essai Imbrave 150 ayant rapporté un taux d'OS à 6 mois de 85%, nous nous attendons à ce que 15% des patients décèdent avant 6 mois en raison d'une récurrence du HCC. Si le décès du patient n'est pas lié à l'ACR, le patient sera remplacé. De plus, l'essai Imbrave 150 a indiqué que 7 % des patients ont présenté une toxicité hépatique de grade 3 ou 4, ce qui a conduit à l'arrêt précoce du traitement à l'étude. Les patients qui arrêtent prématurément l'atezolizumab plus le bevacizumab en raison d'une toxicité hépatique après trois cycles, en l'absence d'ACR, seront également remplacés. Compte tenu du taux de remplacement, un total de 64 patients doivent être inclus</p> <p>L'inclusion de ces patients sera facilitée par le fait qu'aucune étude concurrente n'est actuellement en cours et que les patients transplantés sont généralement exclus des essais thérapeutiques par l'industrie pharmaceutique.</p>
Source de financement	<p>Ministère de la santé - PHRC</p> <p>Pour la recherche translationnelle, des demandes de financement spécifiques en dehors du PHRC seront demandées pour mener à bien la recherche. Seul le budget alloué au stockage des échantillons sera inclus dans la demande de PHRC.</p>
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Oui