

SYNOPSIS – PROTOCOLE TACE-3

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE PROMOTEUR : C0993

NUMERO DE CODE UNICANCER : UC-GIG-2004

VERSION (N° ET DATE) : 2.0 DU 07/03/2022

TITRE DE L'ESSAI : Essai randomisé de phases II/III combinées comparant le nivolumab en association avec la TACE/TAE versus TACE/TAE seule chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire à un stade intermédiaire.

TITRE ABREGE : TACE-3

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR INTERNATIONAL : Professeur Daniel Palmer

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR FRANCE : Docteur Julien Edeline

NOMBRE DE CENTRES :

~ 21 centres au Royaume-Uni

~ 10 centres en France

NOMBRE DE PATIENTS :

Phase II : 100

Phase III : 422

Total : 522 dont 100 patients estimés pour la France

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

PROMOTEUR :

The Clatterbridge Cancer Centre

NHS Foundation Trust

Clatterbridge Road

Bebington

CH63 4JY

REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR :

UNICANCER

101, rue de Tolbiac

75654 Paris Cedex 13 (France)

PERSONNE A CONTACTER :

M. DE SOUSA CARVALHO NICOLAS

Tél : 01 71 9367 09

Email : n-de-sousa@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Patients âgé de ≥ 18 ans atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) à un stade intermédiaire, non métastatiques, Child-Pugh A et HAP A, B ou C, non éligibles à une résection chirurgicale ou à une transplantation, et n'ayant pas déjà reçu d'embolisation, de thérapie systémique ou de radiothérapie pour cette pathologie.

DESCRIPTION DE L'ESSAI / METHODOLOGIE : Etude randomisée comparative, combinant une phase II et une phase III, et ayant comme critères de jugement principal pour la phase II, la mesure du temps sans progression sous TACE/TAE (TSPT) et pour la phase III, la survie globale (SG).

STRATIFICATION : Centre, Score HAP (A, B ou C), Invasion Vasculaire

OBJECTIF PRINCIPAL :

PHASE II : L'objectif principal de la phase II de l'étude est d'évaluer l'efficacité du nivolumab en association avec la (chimio)-embolisation hépatique (TACE/TAE) chez des patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire et de recommander la poursuite de l'étude en phase III si un signal d'efficacité positif est observé en utilisant le temps jusqu'à progression sous TACE/TAE (TSPT) comme critère principal de jugement.

Le temps jusqu'à progression TACE/TAE (TSPT) est défini comme l'intervalle de temps entre le scanner de baseline réalisé 4 semaines après la première TACE/TAE et la survenue d'une maladie extra-hépatique, d'une nouvelle invasion vasculaire macroscopique, d'une augmentation de la taille de la tumeur $\geq 20\%$ par rapport à la baseline post TACE/TAE, ou le décès. Une nouvelle maladie intra-hépatique éligible à un traitement par TACE/TAE ne constituera PAS un événement.

PHASE III : L'objectif principal de la phase III de l'étude est d'évaluer la différence en terme de survie globale (SG) entre les deux bras de traitement.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

PHASE II :

- Evaluer la sécurité et le profil de toxicités du Nivolumab en combinaison avec la TACE/TAE
- Comparer entre les deux bras de traitements :
 - le profil de toxicités
 - la survie sans progression (SSP)
 - le temps sans progression (TSP)
 - le taux de réponse radiologique selon RECIST1.1.

PHASE III :

- Comparer entre les deux bras de traitements :
 - la différence en terme de Temps jusqu'à progression TACE/TAE (TSPT)
 - le profil de toxicités
 - la survie sans progression (SSP)
 - le temps sans progression (TSP)
 - le taux de réponse objective (TRO) selon RECIST 1.1
 - la différence de qualité de vie
 -

OBJECTIFS EXPLORATOIRES PHASE II ET PHASE III :

- Comparer le taux de réponses radiologiques et le taux de réponses objectives entre les 2 groupes de traitement selon mRECIST et IR-RECIST.
- Etudes ancillaires :
 - Déterminer l'influence de l'expression de PD-1 et PD-L1 dans les échantillons tumoraux de l'inclusion.
 - Identifier la réponse immunitaire systémique contre les antigènes associés à la tumeur (TAA).
 - Identifier des mécanismes immunitaires associés avec une toxicité organe spécifique.
 - Identifier les déterminants génétiques et génomiques du bénéfice de l'ajout de nivolumab.

DIAGNOSTIQUE ET CRITERES D'INCLUSION :

1. Carcinome hépatocellulaire histologiquement prouvé¹ et au moins une lésion unidimensionnelle mesurable selon les critères RECIST version 1.1 par CT-scan ou IRM
2. CHC de stade intermédiaire (BCLC B) non éligible à une résection chirurgicale, thérapie par ablation ou à une transplantation hépatique²
3. Patients âgés de 18 ans ou plus et avec une espérance de vie estimée ≥ 3 mois (*critère spécifique aux centres français*)
4. Score de performance ECOG compris entre 0 et 1.
5. Fonction hématologique normale :
 - Hb ≥ 9 g/L
 - Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1.0 \times 10^9$ /L
 - Plaquettes $\geq 60 \times 10^9$ /L
6. Bilirubine $\leq 50 \mu\text{mol/L}$; ASAT, ALAT et ALAP $\leq 5 \times \text{LSN}$
7. Fonction rénale normale ; Créatinine ($\mu\text{mol/L}$) $\leq 1.5 \times \text{LSN}$
8. INR ≤ 1.6
9. Child-Pugh A (score ≤ 6)
10. Score HAP A, B ou C
11. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif avant l'entrée dans l'étude. Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception adéquate qui doit être poursuivie pendant 5 mois après la fin du traitement pour les femmes et pendant 7 mois après la fin du traitement pour les hommes.
12. Signature du formulaire de consentement éclairé avant toutes procédures spécifiques de l'étude. 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. (*critère spécifique aux centres français*)
13. Les patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale ou équivalent (*critère spécifique aux centres français*)

¹Une biopsie est obligatoire pour les patients n'ayant pas de tumeur archivé disponible avant d'entrer dans l'étude.

²Critères définissant un CHC «intermédiaire»

CRITERES D'EXCLUSION :

1. Métastases extra-hépatiques³
2. Traitement antérieur du carcinome hépatocellulaire (CHC) par embolisation, thérapie systémique ou radiothérapie.
3. Toutes contre-indications aux procédures d'embolisation hépatique, y compris un shunt porto-systémique, flux hépatofuge, athéromatose sévère connue³
4. Thérapie expérimentale ou chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'essai.
5. Antécédents de saignement au cours des 4 dernières semaines
6. Cirrhose Child-Pugh B ou C (score ≥ 7)
7. Score HAP D
8. Encéphalopathie hépatique
9. Ascite réfractaire à un traitement par diurétique
10. Occlusion documentée de l'artère hépatique ou de la veine porte principale*
11. Hypersensibilité aux agents de contraste intraveineux
12. Infection grave cliniquement active de grade > 2 selon les NCI-CTC
13. Femmes enceintes ou allaitantes
14. Antécédents connus d'infection par le VIH
15. Infection chronique par le VHB avec un ADN-VHB >500 UI/mL ou sans thérapie antivirale; Les patients infectés par le VHB atteints de cirrhose doivent être traités.
16. Antécédent de seconde tumeur maligne, à l'exception de celles traitées en intention curative depuis plus de trois ans et sans récurrence, et d'un carcinome cutané non mélanomateux ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus.
17. Maladies systémiques sévères ou non contrôlées, ou tout résultat de laboratoire qui selon l'investigateur ne permettrait pas au patient de participer à l'essai.
18. Trouble psychiatrique ou autre problème susceptible d'avoir un impact sur la signature du consentement éclairé.
19. Patient incapable et/ou non disposé à respecter le traitement et les instructions du protocole.
20. Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou pouvant interférer avec la détection ou le management des toxicités pulmonaires suspectées d'être reliées au traitement.
21. Infection active non contrôlée, nécessitant un traitement par un antibactérien parentéral, un antiviral ou antifongique dans les 7 jours précédant l'administration du traitement à l'essai.
22. Test positif pour une tuberculose latente ou preuve de tuberculose active.
23. Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à un des excipients
24. Patients ayant reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant l'administration de la première dose de traitement d'essai.
25. Contre-indication au traitement par inhibiteur des points de contrôle des lymphocytes T :
 - Sujets présentant une affection nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours avant la première

administration des traitements à l'essai, sauf en cas de traitement de substitution ;

- Transplantation d'organe ;
- Maladie auto-immune active, connue ou soupçonnée.

Les personnes atteintes de diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie ne nécessitant qu'une hormonothérapie substitutive, de troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique, de lichen plan ou d'autres affections qui ne devraient pas réapparaître en l'absence d'un déclencheur externe sont éligibles.

26. Toute maladie gastro-intestinale inflammatoire non contrôlée, y compris maladie de Crohn et colite ulcéreuse.

³Critères définissant un CHC «intermédiaire»

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

PHASE II :

Le critère d'évaluation principale de la phase II est le temps jusqu'à progression sous TACE/TAE (TSPT) qui est défini comme l'intervalle de temps entre le scanner de baseline réalisé 4 semaines après la première TACE/TAE et la survenue :

- d'une maladie extra-hépatique ;
- d'une nouvelle invasion vasculaire macroscopique ;
- d'une augmentation de la taille de la tumeur $\geq 20\%$ par rapport à la baseline post TACE/TAE
- du décès

Une nouvelle maladie intra-hépatique éligible à d'autres séances de TACE/TAE ne constituera PAS un événement.

PHASE III :

Le critère d'évaluation principale de la phase III est la survie globale qui est défini comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et le décès qu'elle qu'en soit la cause.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

PHASE II:

La survie sans progression est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la progression confirmée par RECIST 1.1 ou le décès qu'elle qu'en soit la cause.

Le temps jusqu'à progression est défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression confirmée par RECIST 1.1.

Le taux de réponse radiologique est basé sur les critères RECIST 1.1

La sécurité et le profil de toxicités sont définis par le nombre et le pourcentage de patients pour lesquels un événement indésirable grave (EIG) est déclaré et un événement indésirable (EI) de grade 3 ou supérieur, déterminés selon la classification des CTCAE version 4. L'intérêt portera principalement sur le nombre d'EI de grade 3/4.

PHASE III :

La survie sans progression est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la progression confirmée par RECIST 1.1 ou le décès qu'elle qu'en soit la cause.

Le temps jusqu'à progression est défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression confirmée par RECIST 1.1.

Le taux de réponse radiologique est basé sur les critères RECIST 1.1

La sécurité et le profil de toxicités sont définis par le nombre et le pourcentage de patients pour lesquels un événement indésirable grave (EIG) est déclaré et un événement indésirable (EI) de grade 3 ou supérieur, déterminés selon la classification des CTCAE version 4. L'intérêt portera principalement sur le nombre d'EI de grade 3/4.

La qualité de vie sera évaluée à partir des questionnaires de qualité de vie QLQ-C30, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 et EQ5D qui seront complétés à la baseline, avant la première séance de TACE/TAE puis toutes les 12 semaines après la fin du traitement.

CRITERES D'EVALUATION OBJECTIFS EXPLORATOIRES :

Le taux de réponse radiologique et le taux de réponse objectif seront évalués selon les critères mRECIST et IR-RECIST.

OBJECTIFS EXPLORATOIRES PHASE II ET PHASE III :

- Etudier le taux de réponses radiologiques et le taux de réponses objectives entre les 2 groupes de traitement en utilisant les critères mRECIST et IR-RECIST
- Etudes ancillaires : des analyses génomiques et protéomiques auront lieu sur les échantillons sanguins et échantillons de tissus prélevés sur la tumeur.

D) MEDICAMENT EXPERIMENTAL

NOM DU PRODUIT ET ADMINISTRATION:

Nom de la molécule (DCI)	Nom commercial	Forme pharmaceutique	Voie d'Administration	Posologie
Nivolumab	NA	Solution	IV	480 mg

SCHEMA THERAPEUTIQUE:

Les patients seront randomisés selon un ratio 1:1 entre les bras contrôle et expérimental :

Bras contrôle :

(Chimio)embolisation Transartérielle (TACE ou TAE) SEULE.

La 1^{ère} séance de TACE ou TAE devra avoir lieu dans les 5 semaines après la randomisation. Des séances supplémentaires pourront être réalisées si elles sont jugées nécessaires par l'investigateur. En cas de TACE, le type de chimiothérapie et la posologie utilisés seront choisis selon la pratique locale et les standards de soins.

Bras expérimental :

Nivolumab et (Chimio)embolisation Transartérielle (TACE ou TAE)

480 mg de nivolumab seront administrés par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. La 1^{ère} administration de nivolumab devra être faite dans les 8 jours suivants la randomisation. La 1^{ère} dose de nivolumab sera administrée au moins 2 semaines avant la première procédure de TACE ou TAE. L'administration suivante de nivolumab aura lieu au minimum deux semaines après la 1^{ère} procédure de TACE/TAE. Des procédures supplémentaires de TACE ou TAE pourront être réalisées si elles sont jugées nécessaires par l'investigateur. Les procédures suivantes devront respecter de la même manière un intervalle minimum de 2 semaines entre le nivolumab et la procédure et un intervalle minimum de 2 semaines avant la reprise du nivolumab.

DUREE DU TRAITEMENT:

Les patients seront traités pendant un maximum de 24 mois après randomisation pour les deux bras de traitement, ou jusqu'à progression (TSPT) de la maladie ou toxicité(s) inacceptable(s).

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A INCLURE:

Phase II: 100
 Phase III: 422
 Total: 522

ANALYSE STATISTIQUE:

Phase II décision d'arrêt ou de poursuite

Une décision d'arrêt ou de poursuite sera prise sur la base du temps jusqu'à progression TACE/TAE (TTTP) évalué lors de la phase II de l'étude. Des signes d'efficacité (estimation ponctuelle du hazard ratio <1) sont requis. L'évaluation de la phase II aura lieu après que 100 patients aient eu leur scanner à 20 semaines pour évaluation de la progression TACE/TAE selon les critères TTTP, ce qui se produira environ 18 mois après le début du recrutement. L'essai sera alors étendu en phase III si un hazard ratio <1 est observé (c'est-à-dire que le risque de voir une progression sous TACE/TAE selon les critères TTTP sont réduits dans le bras expérimental). Le taux attendu de progression TACE/TAE à 12 mois est d'environ 50 % avec une ampleur de l'effet équivalente à celle supposée dans l'étude de phase III (une réduction à 21,6 % dans le bras expérimental). S'il n'y a pas de différence réelle entre les bras de traitement en terme de progression TACE/TAE, il reste encore 50 % de chances de poursuite (erreur de type I). S'il y a une vraie différence, il y a plus de 90 % de chances de poursuivre l'étude l'étude en phase III.

Les procédures de réalisation de l'analyse intermédiaire permettant de décider de l'arrêt ou de la poursuite de l'étude sont les suivantes. Après le recrutement du 100e patient, une réunion d'IDMC sera conduite au cours de laquelle les membres indépendants se verront confier la mission spécifique d'évaluer le profil de sécurité de l'étude. Il sera alors demandé à l'IDMC de formuler une recommandation sur la nécessité de suspendre le recrutement de l'étude pendant que les données arrivent à maturité pour l'analyse intermédiaire, étant entendu que s'il n'y a pas de signal de sécurité particulier avec le traitement expérimental, la poursuite du recrutement de patients dans l'étude sera autorisée.

Calcul du nombre de sujets nécessaires pour la phase III de l'étude

La taille de l'échantillon a été calculée en se basant sur l'hypothèse d'une survie globale à 1 an de 69% dans le bras contrôle et d'un hazard ratio de 0.72. En utilisant un risque alpha bilatéral de 0.05% et avec un taux d'erreur de type II à 20%, un total de 346 évènements est nécessaire qui devrait être atteint après inclusion de 522 patients (incluant les patients recrutés dans la phase II) recrutés sur un total de 48 mois avec un minimum de 24 mois de suivi pour chaque patient.

Définition des populations

Population Full Analysis Set (FAS)

Afin de respecter le principe de l'intention de traiter (ITT), cette population comprendra tous les patients randomisés avec évaluation du critère primaire, à l'exception a) des patients ayant retiré leur consentement entre la randomisation et le début du traitement ; b) des patients retirés de l'étude après la randomisation en raison d'irrégularités dans le processus de consentement ; et c) des patients dont les informations les rendant inéligibles existaient avant la randomisation mais n'ont été connues qu'après la randomisation.

Population Per Protocol (PP)

Il s'agira des patients inclus dans la population FAS sans aucune déviation majeure au protocole.

Population de sécurité

Tous les patients qui ont reçu du traitement à l'étude.

L'analyse du critère principal sera effectuée sur la population FAS.

Analyse des critères principaux

Analyse du critère d'évaluation principal de la phase II, le temps jusqu'à progression sous TACE/TAE (TSPT)

Les estimations de survie du TSTP seront obtenues selon l'approche de Kaplan-Meier avec des comparaisons entre les bras de traitement réalisées à l'aide d'un test de log-rank stratifié et les résultats seront présentés avec le hazard ratio.

Analyse du critère d'évaluation principal de la phase III, la survie globale (SG)

Les estimations de survie de la SG seront obtenues selon l'approche de Kaplan-Meier avec des comparaisons entre les bras de traitement effectuées à l'aide d'un test de log-rank stratifié. Des analyses multivariées seront effectuées selon des techniques de modélisation des risques proportionnels de Cox. Les modèles seront construits en incluant les facteurs de stratification, l'identification des traitements ainsi que d'autres facteurs cliniques / démographiques pris en compte pour l'inclusion des patients en utilisant une procédure par étapes basée sur le critère d'information Akaiques (AIC).

F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ECHANTILLONS:

- Sanguins
- Bloc tumoral

QUANTITE D'ECHANTILLONS :

- **Sang** : 2 tubes de 10 mL et 5 tubes de 8 mL de sang seront prélevés à chaque point de prélèvement : avant la 1ère administration de Nivolumab pour les patients dans le bras expérimental, et pour les patients dans les deux bras de traitement : avant la 1ère séance de TACE/TAE puis 1 semaine et 12 semaines après la 1ère séance de TACE/TAE.
- **Bloc tumoral** : biopsie de diagnostic du CHC.

G) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION:

Phase II: 18 mois de recrutement
Phase III: 30 mois de recrutement

PERIODE DE TRAITEMENT A L'ETUDE :

Les patients seront traités pendant un maximum de 24 mois après la randomisation dans les deux bras ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

SUIVI :

7 ans maximum

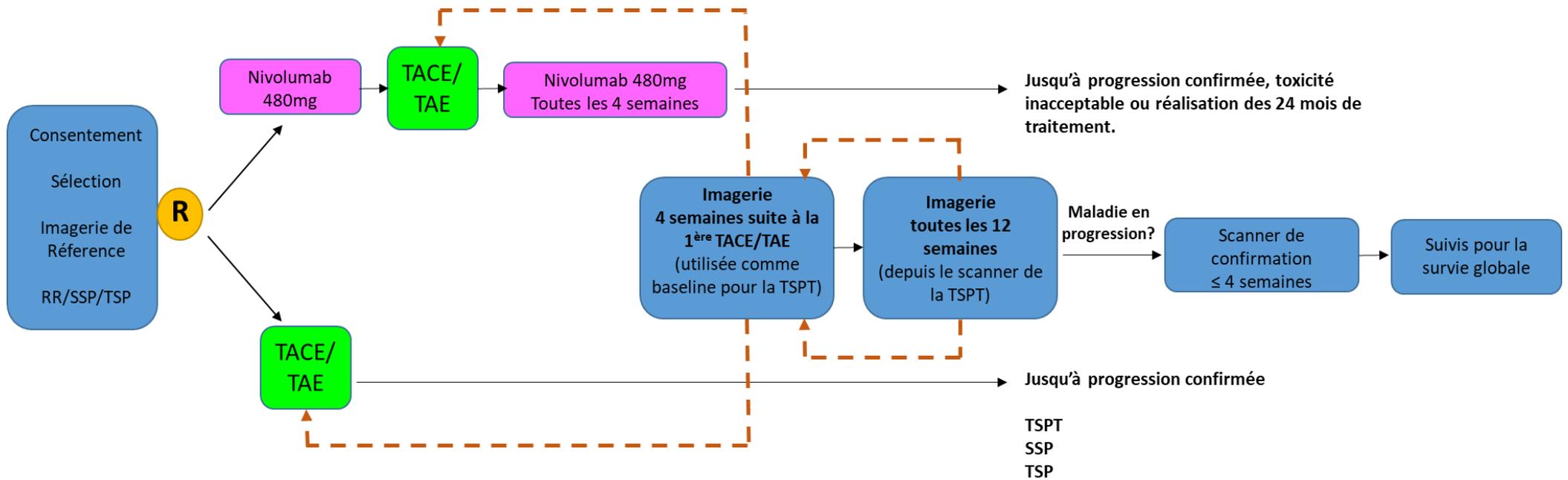
DUREE JUSQU'A L'EVALUATION DU CRITERE PRINCIPAL :

18 mois pour la phase II

DUREE TOTALE DE L'ETUDE (COMPRENANT LE SUIVI) :

7 ans

Figure 1: Schéma de l'étude TACE-3





Groupe Tumeur d'UNICANCER : UCGI
 N° de Protocole Clatterbridge Cancer Centre -
 NHS Foundation Trust : C0993
 N° de Protocole UNICANCER: UC-GIG-2004
 N° EudraCT : 2018-000004-42



CALENDRIER DE L'ESSAI : BRAS EXPERIMENTAL – NIVOLUMAB + TACE/TAE

Si procédures TACE/TAE supplémentaires indiquées



Procédure de l'étude	Sélection		Randomisation	Traitement par Nivolumab	Procédure TACE/TAE ¹			Traitement par Nivolumab	Evaluation radiologique	Scan de confirmation	Visites de suivi	Fin d'étude
	≤28 jours	≤8 jours			≤72 heures pré-TACE/TAE	Jour 0 TACE/TAE	J+7 post-TACE/TAE					
Délai			Jour 0	Jour 1 à 8	≥ 14 jours post-Nivolumab			≥ 14 jours post-TACE/TAE ² Toutes les 4 semaines	4 semaines post-TA(C)E puis toutes les 12 semaines	4 semaines post progression selon le critère TSPT	Toutes les 4 semaines	Au moment requis
Fenêtre de temps	NA	NA	NA	NA	NA				+/- 7 jours	+/- 7 jours	+/- 7 jours	NA
Consentement éclairé	X											
Revue et confirmation de l'éligibilité			X									
Confirmation du diagnostic histologique du CHC	X											
Randomisation			X									
Histoire médicale et démographie ³	X											
Test de grossesse ⁴		X		X				X			X	
Sérologie hépatite B et C	X											
PS	X			X	X			X			X	X
Examen physique ⁵	X			X	X			X			X	X
Signes vitaux (pouls, température et pression artérielle)		X		X	X			X			X	X
Poids et taille	X											
Traitements concomitants	X			X	X			X			X	X
Hématologie et Biochimie ⁶		X		X	X			X			X	
Marqueur biologique (alpha foeto-protéine)		X		X	X			X			X	
Score Child-Pugh	X			X	X			X			X	



Groupe Tumeur d'UNICANCER : UCGI
 N° de Protocole Clatterbridge Cancer Centre -
 NHS Foundation Trust : C0993
 N° de Protocole UNICANCER: UC-GIG-2004
 N° EudraCT : 2018-000004-42



QLQs ⁷			X		X (1 ^{ère} procédure uniquement)			Toutes les 12 semaines à partir de la 1 ^{ère} procédure de TACE/TAE jusqu'à la fin de traitement				
Prélèvements sanguins pour la recherche translationnelle ⁸				X (1 ^{ère} administration de Nivolumab)	X (1 ^{ère} procédure uniquement)		X (1 ^{ère} procédure uniquement)	12 semaines après la 1 ^{ère} séance de TACE/TAE				
Evènements indésirables/ Toxicités			X	X	X	X	X	X			X	X
Scanner +/- IRM ⁹ (évaluation RECIST/mRECIST/irRECIST)	X								X	X	X ¹⁰	
ECG	X											
Traitement par Nivolumab				X				X				
TACE/TAE (peut être réitéré en absence de progression TSPT)						X						
Raison de l'arrêt de l'étude												X

¹ La procédure de TACE / TAE sera réalisée si les toxicités dues au nivolumab sont résolues (\leq grade 1) ou à un grade identique à l'entrée dans l'étude.

² Reprendre l'administration du nivolumab une fois que les toxicités dues à la procédure de TACE/TAE précédente sont résolues (\leq grade 1) ou à un grade identique à l'entrée dans l'étude.

³ Inclus les chirurgies, chimio / radiothérapie antérieures, allergies et antécédent cardiaque.

⁴ Uniquement pour les femmes en âge de procréer (tests de grossesse lors de la sélection puis dans les 3 jours avant chaque administration de nivolumab et lors des 3 premières visites de suivi post traitement).

⁵ Examen physique complet lors de la sélection screening puis axé sur les symptômes par la suite.

⁶ Numération formule sanguine complète. Les dosages de la lipase, de la pancréatite et de la fonction thyroïdienne doivent être effectués si cela est cliniquement indiqué. L'amylase, les facteurs de coagulation (PT, INR), la fonction hépatique et la biochimie sérique, doivent être dosés dans les 72 heures précédant l'administration de nivolumab ou la procédure de TACE/TAE.

⁷ Les questionnaires de qualité de vie doivent être complétés lors de la sélection, avant la 1^{ère} procédure de TACE/TAE puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de traitement

⁸ Prélèvements sanguins pour la recherche translationnelle : dans les 72 heures avant la 1^{ère} administration de nivolumab puis dans les 72 heures avant la 1^{ère} procédure de TACE/TAE puis 1 semaine (+/- 0 jours) et 12 semaines (+/- 4 jours) après la 1^{ère} procédure de TACE/TAE.

⁹ Pour tous les patients : scanner thoraco-abdomino-pelvien à la sélection. Si besoin, une IRM hépatique pourra être réalisée, dans ce cas une IRM hépatique devra être effectuée à chaque évaluation en plus du scan TAP. Les imageries (scan TAP +/- IRM hépatique) seront réalisées ensuite 4 semaines après la 1^{ère} procédure de TACE/TAE (baseline pour la TSPT) puis toutes les 12 semaines (+/- 7 jours), indépendamment du calendrier de traitement.

¹⁰ Les patients qui ne progresseront pas selon le critère TSPT et qui entreront en phase de suivi, effectueront un scan toutes les 12 semaines.



Groupe Tumeur d'UNICANCER : UCGI
 N° de Protocole Clatterbridge Cancer Centre -
 NHS Foundation Trust : C0993
 N° de Protocole UNICANCER: UC-GIG-2004
 N° EudraCT : 2018-000004-42



CALENDRIER DE L'ESSAI : BRAS CONTROLE – TACE/TAE SEULE

Si procédures TACE/TAE supplémentaires indiquées

Procédure de l'étude	Sélection		Randomisation	Procédure TACE/TAE			Evaluation radiologique	Scan de confirmation	Visites de suivi	Fin d'étude
	≤28 jours	≤8 jours		≤72 heures pré-TACE/TAE	Jour 0 TACE/TAE	J+7 post-TACE/TAE				
Délai			Jour 0	Approximativement 3-4 semaines			4 semaines post-TA(C)E puis toutes les 12 semaines	4 semaines post progression selon le critère TSPT	Toutes les 4 semaines	Au moment requis
Fenêtre de temps	NA	NA	NA	NA			+/- 7 jours	+/- 7 jours	+/- 7 jours	NA
Consentement éclairé	X									
Revue et confirmation de l'éligibilité			X							
Confirmation du diagnostic histologique du CHC	X									
Randomisation			X							
Histoire médicale et démographie ¹	X									
Test de grossesse ²		X								
Sérologie hépatite B et C	X									
PS	X			X					X	X
Examen physique ³	X			X					X	X
Signes vitaux (pouls, température et pression artérielle)		X		X					X	X
Poids et taille	X									
Traitements concomitants	X			X					X	X
Hématologie et Biochimie ⁴		X		X					X	
Marqueur biologique (alpha foeto-protéine)		X		X					X	
Score Child-Pugh	X			X					X	
QLQs ⁵			X	X (1 ^{ère} procédure uniquement)			Toutes les 12 semaines à partir de la 1 ^{ère} procédure de TACE/TAE jusqu'à la fin de traitement			



Groupe Tumeur d'UNICANCER : UCGI
N° de Protocole Clatterbridge Cancer Centre -
NHS Foundation Trust : C0993
N° de Protocole UNICANCER: UC-GIG-2004
N° EudraCT : 2018-000004-42



Prélèvements sanguins pour la recherche translationnelle ⁶				X (1 ^{ère} procédure uniquement)		X (1 ^{ère} procédure uniquement)	12 semaines après la 1 ^{ère} séance de TACE/TAE			
Evènements indésirables/ Toxicités			X	X	X	X			X	X
Scanner +/- IRM ⁷ (évaluation RECIST/mRECIST/irRECIST)	X						X	X	X ⁸	
ECG	X									
TACE/TAE (peut être réitéré en absence de progression TSPT)					X					
Raison de l'arrêt de l'étude										X

¹ Inclus les chirurgies, chimio / radiothérapie antérieures, allergies et antécédent cardiaque.

² Uniquement pour les femmes en âge de procréer.

³ Examen physique complet lors de la sélection screening puis axé sur les symptômes par la suite.

⁴ Numération formule sanguine complète. Les dosages de la lipase, de la pancréatite et de la fonction thyroïdienne doivent être effectués si cela est cliniquement indiqué. L'amylase, les facteurs de coagulation (PT, INR), la fonction hépatique et la biochimie sérique, doivent être dosés dans les 72 heures précédant la procédure de TACE/TAE.

⁵ Les questionnaires de qualité de vie doivent être complétés lors de la sélection, avant la 1^{ère} procédure de TACE/TAE puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de traitement.

⁶ Prélèvements sanguins pour la recherche translationnelle : dans les 72 heures avant la 1^{ère} procédure de TACE/TAE puis 1 semaine (+/- 0 jours) et 12 semaines (+/- 4 jours) après la 1^{ère} procédure de TACE/TAE.

⁷ Pour tous les patients : scanner thoraco-abdomino-pelvien à la sélection. Si besoin, une IRM hépatique pourra être réalisée, dans ce cas une IRM hépatique devra être effectuée à chaque évaluation en plus du scan TAP. Les imageries (scan TAP +/- IRM hépatique) seront réalisées ensuite 4 semaines après la 1^{ère} procédure de TACE/TAE (baseline pour la TSPT) puis toutes les 12 semaines (+/- 7 jours), indépendamment du calendrier de traitement.

⁸ Les patients qui ne progresseront pas selon le critère TSPT et qui entreront en phase de suivi, effectueront un scan toutes les 12 semaines.