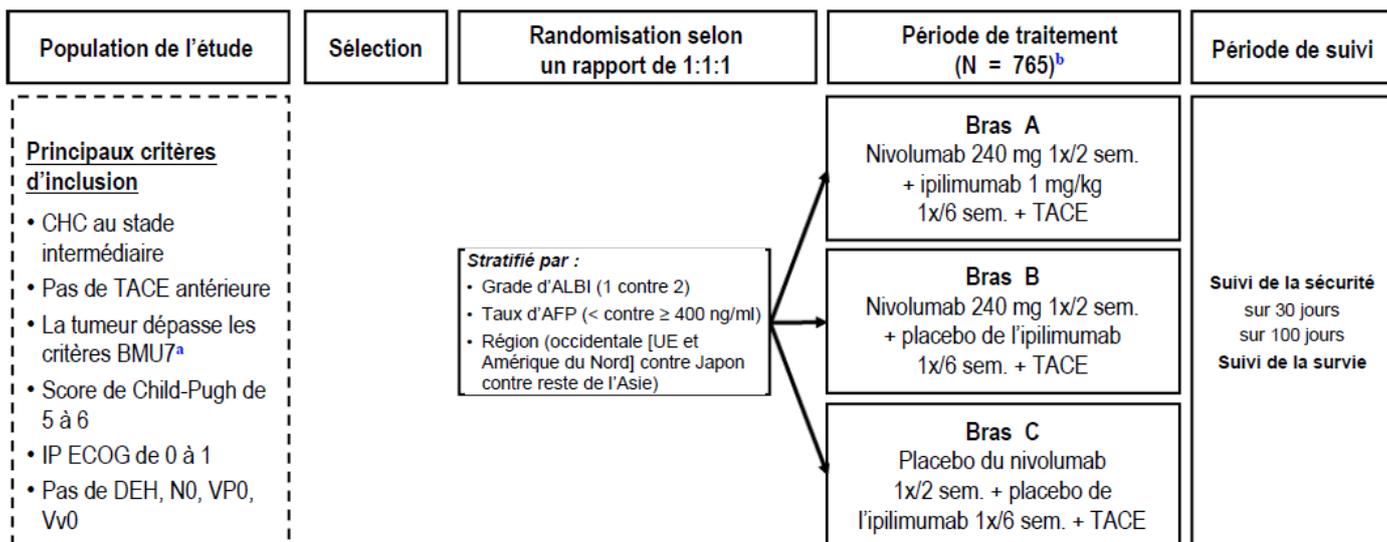


| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE BMS 74W TACE | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 10/03/2015 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr | Arc : Kevin L. Poste : 3465 |

« Étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur le nivolumab et l'ipilimumab, le nivolumab en monothérapie ou un placebo en association avec une chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) au stade intermédiaire »

Schéma de la conception de l'étude



VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion

| | |
|--|--|
| 1. Les patients doivent avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé (FCE) écrit approuvé par un comité de protection des personnes (CPP)/comité d'éthique indépendant (CEI) conformément aux directives réglementaires et de l'établissement. La signature doit être obtenue avant la réalisation de toute procédure liée au protocole ne faisant pas partie des soins habituels du patient. Dans les situations où le patient est incapable de signer le FCE, un représentant légal acceptable doit signer (selon les directives spécifiques du pays ; consulter l'Annexe 2 et l'Annexe 9 dans le protocole). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 2. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer aux visites programmées, au calendrier de traitement, aux analyses de laboratoire et aux autres exigences de l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 3. Nouvelle inclusion du patient : cette étude autorise la nouvelle inclusion d'un patient qui a interrompu sa participation à l'étude en raison d'un échec avant le traitement (c'est-à-dire que le patient n'a pas été randomisé/n'a pas été traité). En cas de nouvelle inclusion, le patient doit signer un nouveau consentement. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 4. Le patient est atteint d'un CHC au stade intermédiaire selon les critères de la classification de BCLC, avec des caractéristiques tumorales dépassant les critères BMU7 et est éligible à une TACE d'après l'équipe de prise en charge de la maladie. • Critères Up-to-7, 7 étant le résultat de la somme de la taille (en cm) de la lésion la plus grande et du nombre de tumeurs. Comprend toutes les combinaisons d'une maladie CHC donnée, entre 1 nodule d'une taille maximale de 6 cm (1 + 6 = 7) et plusieurs tumeurs dont la somme de la taille et du nombre de tumeurs atteint le chiffre 7 (c'est-à-dire 2 tumeurs d'une taille maximale de 5 cm, 3 tumeurs d'une taille maximale de 4 cm, etc. ; consulter l'Annexe 7 dans le protocole). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE BMS 74W TACE | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 10/03/2015 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr | Arc : Kevin L. Poste : 3465 |

| | |
|---|--|
| 5. Le patient ne présente pas de DEH, pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, pas de thrombose de la veine porte principale, principale gauche ou principale droite et pas d'invasion vasculaire. (Une thrombose dans une branche segmentaire de la veine portale est autorisée). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 6. Le patient est atteint d'un CHC confirmé par examen histologique. <ul style="list-style-type: none"> ● Les patients présentant seulement un diagnostic radiologique de CHC peuvent être inclus pour la sélection dans l'étude, mais une confirmation histologique est obligatoire avant le début du traitement à l'étude. ● Un bloc de tissu FFPE (de préférence) ou un minimum de 20 lames non colorées de coupes de tissu tumoral obtenu dans les 3 mois précédant la randomisation ou archivé (si les éléments précédents ne sont pas disponibles) avec un rapport d'anatomopathologie associé doit être soumis au laboratoire central pour l'inclusion. Le laboratoire central doit confirmer dans l'IRT la réception de tissu tumoral évaluable avant la randomisation. La biopsie doit être obtenue par excision, incision ou au trocart. La soumission d'échantillons obtenus par aspiration à l'aiguille fine ou d'autres échantillons de cytologie n'est pas acceptable. Si, en dépit des meilleurs efforts, il n'est pas possible d'obtenir un minimum de 20 lames, la soumission d'un nombre moins élevé de lames peut être acceptable dans certaines circonstances après discussion avec le promoteur ou son représentant. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 7. La cirrhose du patient est de classe A sur l'échelle de Child-Pugh (consulter l'Annexe 8 dans le protocole). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 8. Le patient présente un indice de performance (IP) du groupe d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 ou 1 (consulter l'Annexe 5 dans le protocole pour le score IP de l'ECOG). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 9. Les patients sont admissibles à l'inclusion s'ils sont atteints d'un CHC n'étant pas d'origine virale ou s'ils sont atteints d'un CHC dû au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC), défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> ● CHC non dû au VHB et non dû au VHC ● CHC dû au VHB : <ul style="list-style-type: none"> - Guérison d'une infection par le VHB, mise en évidence par la détection d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface du VHB ou d'anticorps dirigés contre la nucléocapside du VHB, l'absence de détection de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB et de l'antigène de surface du VHB (HBsAg) ; OU - Infection chronique par le VHB, mise en évidence par la détection de l'HBsAg ou de l'ADN du VHB. Les patients présentant une infection chronique par le VHB doivent être sous traitement antiviral et avoir un taux d'ADN du VHB < 500 UI/ml. ● CHC dû au VHC : <ul style="list-style-type: none"> - Guérison d'une infection par le VHC, mise en évidence par la détection d'anticorps ; OU - Infection chronique par le VHC, mise en évidence par la détection de l'acide ribonucléique (ARN) du VHC. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 10. Hommes et femmes, âgés de ≥ 18 ans ou ayant atteint la majorité. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 11. Les femmes en âge de procréer (FAP) doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimale de 25 UI/l ou unités équivalentes de gonadotrophine chorionique humaine [hCG]) dans les 24 heures précédant le début du traitement à l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 12. Les femmes ne doivent pas allaiter. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE BMS 74W TACE | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 10/03/2015 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr | Arc : Kevin L. Poste : 3465 |

| | |
|---|--|
| 13. Les FAP doivent accepter de suivre les instructions concernant les méthodes de contraception pendant la durée du traitement par les médicaments à l'étude plus environ 5 demi-vies des médicaments à l'étude plus 30 jours (durée d'un cycle d'ovulation), pour un total de 5 mois après la fin du traitement. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 14. Les hommes sexuellement actifs avec une FAP doivent accepter de suivre les instructions concernant les méthodes de contraception et la protection du fœtus (Annexe 4 dans le protocole) pendant la durée du traitement par les médicaments à l'étude plus environ 5 demi-vies des médicaments à l'étude plus 90 jours (durée de renouvellement du sperme), pour un total de 7 mois après la fin du traitement. De plus, les patients de sexe masculin doivent être disposés à s'abstenir de faire un don de sperme pendant cette durée. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 15. Les patients de sexe masculin en azoospermie ne sont pas dispensés des exigences en matière de contraception et devront utiliser systématiquement un préservatif en latex ou en une autre matière synthétique lors de toute activité sexuelle (p. ex. vaginale, anale, orale) avec une FAP, même si le patient a fait l'objet d'une vasectomie réussie ou si la partenaire est enceinte. Les FAP qui sont inactives sur le plan hétérosexuel de manière permanente sont dispensées des exigences en matière de contraception, mais doivent toutefois passer des tests de grossesse comme décrit dans cette section. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

Critères de non inclusion

| | |
|--|--|
| 1. CHC fibrolamellaire connu, CHC sarcomatoïde ou hépato-cholangiocarcinome. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 2. Antécédents de greffe de foie ou patients inscrits sur liste d'attente pour une greffe de foie. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 3. Antécédents ou présence actuelle d'une encéphalopathie hépatique. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 4. Tumeur de taille > 10 cm ou autres contre-indications à l'angiographie ou à l'embolisation. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 5. Ascite cliniquement significative définie comme : ● Ascite observée lors de l'examen clinique à la sélection ; OU ● Antécédents d'ascite ayant nécessité un traitement et nécessitant un traitement prophylactique permanent ; OU ● Présence actuelle d'ascite nécessitant un traitement. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 6. Schéma diffus de maladie à la tomодensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 7. Infections : ● Co-infection active par: - Hépatite B et hépatite C ensemble, mises en évidence par la détection de l'HBsAg ou de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHC ; OU - Hépatite D chez les patients atteints d'hépatite B. ● Antécédents connus de positivité au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu. REMARQUE : le test de dépistage du VIH doit être effectué dans les centres lorsque cela est obligatoire au niveau local (consulter l'Annexe 9 dans le protocole). ● Infections bactériennes ou fongiques actives nécessitant un traitement systémique dans les 7 jours précédant l'administration du médicament à l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 8. Pneumopathie interstitielle symptomatique ou pouvant interférer avec la détection et la prise en charge d'une suspicion de toxicité pulmonaire liée au médicament. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

| | | |
|---|---|--|
|  | CRITERES DE SELECTION ETUDE BMS 74W TACE | Identité patient (coller étiquette patient) |
| Version 1.0 du 10/03/2015 | Investigateur en charge du patient : PI : Pr GHIRINGHELLI Mail : fghiringhelli@cgfl.fr | Arc : Kevin L. Poste : 3465 |

| | |
|---|--|
| 9. Antécédents d'allogreffe d'organe ou de greffe allogénique de moelle osseuse. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 10. Anomalie préexistante de la thyroïde avec une fonction thyroïdienne ne pouvant pas être maintenue dans la plage normale avec un traitement. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 11. Patients atteints d'une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients atteints de diabète de type 1, d'hypothyroïdie nécessitant seulement une hormonothérapie substitutive, d'affections cutanées (comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d'affections qui ne devraient pas réapparaître en l'absence d'un déclencheur externe peuvent être inclus. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 12. Patients atteints d'une affection nécessitant un traitement systémique soit par des corticoïdes (> 10 mg par jour d'équivalent prednisone), soit par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de remplacement surrénalien à des doses > 10 mg par jour d'équivalent prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active, à l'exception de ceux qui sont autorisés selon le critère d'exclusion k) ci-dessus. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 13. Tumeur maligne antérieure active au cours des 3 années précédentes, à l'exception de cancers localement guérissables qui ont été apparemment guéris, tels que les cancers cutanés basocellulaires ou épidermoïdes, les cancers de la vessie superficiels ou les carcinomes in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 14. Patients présentant des affections médicales graves ou non contrôlées qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du traitement à l'étude, altérer la capacité du patient à recevoir le traitement du protocole ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 15. FAP enceintes ou qui allaitent. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 16. Femmes dont le test de grossesse est positif à l'inclusion ou avant l'administration du médicament à l'étude. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 17. Toute procédure TACE ou TAE (embolisation transartérielle sans instillation d'un agent chimiothérapeutique) antérieure pour traiter le CHC. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 18. Utilisation antérieure d'agents systémiques pour le CHC, notamment chimiothérapie, immunothérapie et inhibiteurs de la kinase ciblés. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 19. Traitement antérieur par l'isotope radioactif de l'yttrium (Y90). ● L'ablation par radiofréquence (ARF) et l'ablation par micro-ondes (AMO), tout comme d'autres formes d'ablation et de résection, sont autorisées, dans la mesure où la TACE est indiquée au moment de la rechute/récidive. La TACE en traitement d'association avec les procédures ci-dessus n'est pas autorisée. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 20. Traitement antérieur par des anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti-CTLA-4 ou par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation des lymphocytes T ou de point de contrôle. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 21. Traitement par des préparations botaniques (p. ex. compléments à base de plantes ou médecine traditionnelle chinoise) destiné à apporter un soutien à l'état de santé général pour traiter la maladie à l'étude, dans les 2 semaines précédant la randomisation. Consulter la section 7.7.1 dans le protocole (Traitements interdits et/ou restreints pour le nivolumab) pour les traitements interdits. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 22. Patients ayant reçu un vaccin vivant/atténué dans les 30 jours précédant la randomisation. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| 23. Test de grossesse positif. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

CRITERES DE SELECTION

ETUDE BMS 74W TACE

Identité patient
(coller étiquette patient)

Version 1.0 du
10/03/2015

Investigateur en charge du patient :

.....
PI : Pr GHIRINGHELLI

Mail : fghiringhelli@cgfl.fr

Arc : Kevin L. Poste : 3465

| | |
|--|--|
| <p>24. Les analyses de laboratoire à la sélection ne doivent pas remplir les critères suivants et doivent être mesurées sans traitement de soutien continu (comme l'administration d'un facteur de croissance, une transfusion sanguine, une transfusion de facteurs de coagulation et/ou de plaquettes ou une transfusion d'albumine) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leucocytes < 2 000/μl. ● Neutrophiles < 1 500/μl. ● Plaquettes < 60 x 10³/μl. ● Hémoglobine < 8,5 g/dl. <ul style="list-style-type: none"> ● Temps de prothrombine (TP) ou rapport normalisé international (INR) \geq 1,7 ou TP \geq 4 secondes au-dessus du contrôle. <ul style="list-style-type: none"> ● Albumine sérique < 2,8 g/dl. ● Bilirubine totale > 2 mg/dl. ● ASAT > 5 \times LSN de l'établissement. ● ALAT > 5 \times LSN de l'établissement. <ul style="list-style-type: none"> ● Créatinine sérique > 1,5 x LSN, sauf si la clairance de la créatinine est \geq 40 ml/min (mesurée ou calculée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault). | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>25. Allergie connue ou suspectée au nivolumab, à l'ipilimumab ou à tout agent administré en association avec cet essai.</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>26. Antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à un anticorps monoclonal.</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>27. Antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à des composants du médicament à l'étude.</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>28. Incapacité à tolérer un examen par TDM et IRM avec produit de contraste, notamment, sans toutefois s'y limiter, allergie connue ou suspectée aux produits de contraste utilisés pour la TDM et l'IRM.</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>29. Prisonniers ou patients incarcérés contre leur gré. (Remarque : dans certaines circonstances spécifiques et uniquement dans les pays où la réglementation locale le permet, une personne incarcérée peut être incluse ou autorisée à poursuivre en tant que patient. Des conditions strictes s'appliquent et l'approbation de BMS est obligatoire.)</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| <p>30. Patients en détention obligatoire pour le traitement d'une maladie psychiatrique ou physique (p. ex. une maladie infectieuse).</p> | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

Date : _____

Signature de l'investigateur : _____