

## SYNOPSIS V2 – 22 novembre 2023

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numéro de code promoteur du protocole : UC-GIG-2003	
Version (N° et date): V2 – 22 novembre 2023	
Titre de l'essai : Essai de phase II, national, multicentrique évaluant le tislelizumab en monothérapie pour des patients atteints d'un carcinome Hépatocellulaire Child-Pugh B et un score de la fonction hépatique ALBI grade 1 ou 2.	
Phase (pour les essais médicament) : Phase II	
Titre de l'essai facilement compréhensible : Etude d'une immunothérapie chez des patients atteints de cancer du foie avec des fonctions hépatiques modérément altérées	
Titre abrégé : HESTIA	
Investigateur Coordonnateur : Dr Julien EDELINE	
Nombre de centres: 10	Nombre de patients: 50

B) SPONSOR IDENTIFICATION	
PROMOTEUR :	
Nom :	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
Personne à contacter :	Mme Veronica PEZZELLA Project Manager <b>R&amp;D UNICANCER</b> Tel: +33 (0)1 44 23 04 77 Fax: + 33 (0)1 71 93 61 66 Email: v-pezzella@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : Patients atteints d'un Carcinome Hépatocellulaire (CHC) Child-Pugh B, avec un score de la fonction hépatique ALBI grade 1 ou 2, prétraités ou non par un inhibiteur de tyrosine kinase et non prétraité par immunothérapie.

#### RATIONNEL (CONTEXTE, APPORT SCIENTIFIQUE)

Le cancer du foie est la troisième cause principale de décès liés au cancer dans le monde. La majorité des cancers primaires du foie se présentent sous la forme d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), dont l'incidence est en augmentation dans de nombreuses régions du monde. La grande majorité des cas de CHC surviennent dans le cadre d'une cirrhose du foie, généralement due à des infections virales chroniques par l'hépatite C ou l'hépatite B, à la consommation d'alcool, à une stéatose hépatique non alcoolique ou au diabète. Le degré de la maladie hépatique sous-jacente, ainsi que le stade de la tumeur et l'état général des patients, doivent donc être pris en compte lors de la prise de décision concernant le traitement du CHC. La plupart des patients atteints de CHC ont une maladie avancée au moment du diagnostic, ou présentent une maladie récurrente après des traitements potentiellement curatifs.

Malgré de nombreux essais cliniques avec des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), tel que le sorafenib, l'espérance de vie des patients reste limitée. De plus, le profil d'effets indésirables (EI) du sorafenib le rend difficile à tolérer pour certains patients, et par conséquent, il faut souvent réduire la dose ou interrompre le traitement. Dans une étude d'observation menée en Italie, 54 % des patients traités par sorafenib ont vu leur dose être réduite en cours de traitement.

Plusieurs études ont montré que PD-L1 est surexprimé dans les cellules tumorales de divers cancers. Des niveaux élevés d'expression de PD-1 sur les cellules T infiltrant la tumeur sont associés à une diminution de la production de cytokines et à une baisse de l'efficacité cytotoxique contre les cellules tumorales. Il a été démontré que l'expression élevée de PD-L1 dans les tumeurs est associée à un pronostic défavorable chez les patients ayant subi une résection du CHC. Il a également été démontré que la régulation positive de PD-1 sur les cellules T est associée à une maladie plus avancée et à des taux de récurrence plus élevés chez les patients atteints de CHC. Des gènes de signature qui pourraient être liés à la suppression immunitaire ont été identifiés dans des sous-ensembles de cellules T régulatrices infiltrées et de cellules CD8+ épuisées chez les patients atteints de CHC. La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur et exprimant PD-1 dans le CHC et leur corrélation avec les mauvais résultats suggèrent que les approches immunothérapeutiques pourraient être utiles dans ce contexte.

Le tislelizumab a montré des activités fonctionnelles cellulaires améliorées en bloquant la transduction du signal inverse médiée par PD-1 et en activant les cellules T humaines et les cellules mononucléaires primaires du sang périphérique in vitro.

Dans l'ensemble, le profil de sécurité du tislelizumab en étude de phase I (n = 451) comprend principalement des effets indésirables légers à modérés. Sur la base de ce profil de sécurité préliminaire et sachant qu'il existe une activité antitumorale, nous pouvons proposer le tislelizumab en monothérapie chez les patients atteints de CHC non résécable.

#### OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer l'efficacité d'un anti-PD1 (en terme de taux de réponse objective [ORR] basé sur la meilleure réponse globale à tous les time-points tels que définis par RECIST v1.1) dans une population Child-Pugh B / ALBI grade 1/2.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Evaluer la sécurité de l'anti-PD1
- Evaluer l'efficacité en termes de :
  - o Taux de réponse objective basée sur la meilleure réponse globale à tous les time-point selon l'évaluation de la réponse tumorale par mRECIST et iRECIST
  - o Survie Globale (OS)
  - o Survie sans progression (PFS)
  - o Temps jusqu'à progression (TTP)
- Evaluer la qualité de vie d'après les questionnaires EORTC QLQ-C30 et HCC-18

OBJECTIFS TRANSLATIONNELS :

- Déterminer la pharmacocinétique du tislelizumab dans la population à l'étude
- Obtenir un potentiel facteur prédictif de réponse sur l'analyse de biopsies avant traitement
- Déterminer une signature génomique sur une lignée germinale et sur de l'ADN circulant

CRITERES D'INCLUSION :

Pour être éligible, les patients doivent respecter tous les critères ci-dessous :

1. Age  $\geq 18$  ans,
2. Patient présentant un Carcinome Hépatocellulaire (CHC) prouvé histologiquement, ou CHC défini par des résultats d'imagerie typiques (critères EASL), si aucune biopsie n'a pu être effectuée en toute sécurité
3. Pré-traité ou non par un inhibiteur de tyrosine kinase (e.g., sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib)
4. Cirrhose Child-Pugh B
5. ALBI (Albumine-Bilirubine) grade 1 ou 2
6. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group) B ou C
7. Disponibilité d'une biopsie à l'inclusion (prélevée dans les 3 mois avant l'inclusion à l'exception des cas où la biopsie ne peut être réalisée en toute sécurité)
8. ECOG  $\leq 2$
9. Fonction adéquate des organes, indiquée par les valeurs de laboratoires suivantes :
  - a. Les patients ne doivent pas avoir reçu de transfusion sanguine ou une supplémentation en facteurs de croissance  $\leq 14$  jours avant le prélèvement de l'échantillon sanguin au screening et doivent avoir les critères suivants :
    - Numération des neutrophiles (ANC)  $\geq 1 \times 10^9/L$
    - Plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$
    - Hémoglobine  $\geq 90$  g/L
  - b. Créatinine sérique  $\leq 1.5$  x limite normale supérieur (LNS) ou le Taux de Filtration Glomérulaire estimé  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
  - c. Fonction hépatique : ASAT et ALAT  $\leq 5$  LNS, albumine  $>2.0$  g/dL
10. Présence de lésions mesurables et maladie évaluable selon RECIST v1.1.
11. Les femmes en âge de procréer doivent être prêtes à utiliser une méthode de contraception hautement efficace pour toute la durée de l'essai, au-delà de  $\geq 120$  jours après la dernière dose de tislelizumab, et présenter un test de grossesse urinaire ou sanguin négatif  $\leq 7$  jours avant la première dose du traitement à l'essai. Dans le cas d'un test de grossesse urinaire, il doit s'agir d'un test de grossesse urinaire hautement sensible.
12. Les hommes non stériles doivent être prêts à utiliser une méthode de contraception hautement efficace pour toute la durée de l'essai, au-delà de  $\geq 120$  jours après la dernière dose de tislelizumab. Un homme stérile est défini comme un homme pour lequel une azoospermie a été précédemment démontrée par l'examen d'un échantillon de sperme ce qui prouve une infertilité définitive. Les hommes dont la "faible numération de spermatozoïdes" est connue (compatible avec une "faible fertilité") ne doivent pas être considérés comme stériles pour participer à cette étude.
13. Les patients doivent avoir donné leur consentement à l'étude en signant et en datant un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure, prélèvement ou analyse spécifique à 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.

14. Les patients consentent à l'utilisation d'un échantillon de tumeur collecté, ainsi qu'au prélèvement d'échantillons de sang, comme détaillé dans le protocole pour de futures recherches scientifiques qui incluent, mais ne s'y limitent pas, la détection d'ADN, d'ARN et de biomarqueurs protéiques.
15. Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale.
16. Les patients hommes ne doivent pas consentir à un don de spermes ; les patientes ne doivent pas consentir à un don d'ovocytes, durant le traitement et jusqu'à 120 jours après la prise de la dernière dose.

CRITERES DE NON INCLUSION :

Les critères suivants doivent être vérifiés durant la phase de sélection et avant l'inclusion.

La présence de l'un des éléments suivants exclura le patient de l'inclusion :

1. Envahissement hépatique de la maladie tumorale **de plus** de 50% (selon l'évaluation de l'investigateur)
2. CHC fibrolamellaire, CHC sarcomatoïde, ou cholangiocarcinome associé au CHC
3. Traitement antérieur par immunothérapie (agents anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti CTLA-4)
4. Antécédents de maladie auto-immune active. A noter que les patients atteints des maladies suivantes ne sont pas exclus et peuvent procéder à un dépistage spécifique :
  - a. Diabète de type I,
  - b. Hypothyroïdie (à condition qu'elle soit uniquement prise en charge par un traitement hormonal substitutif),
  - c. Maladie cœliaque contrôlée,
  - d. Maladies cutanées ne nécessitant pas de traitement systémique (e.g., vitiligo, psoriasis, alopecie),
  - e. Toute autre maladie dont la survenue est inattendue en l'absence de facteurs externes déclenchants
5. Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, de pneumonie non infectieuse ou de maladies non contrôlées, y compris la fibrose pulmonaire, les maladies pulmonaires aiguës
6. Facteurs de risques cardiovasculaires suivants :
  - a. Douleur thoracique cardiaque, définie comme une douleur modérée qui limite les activités de la vie quotidienne,  $\leq 28$  jours avant la première dose du médicament à l'étude
  - b. Embolie pulmonaire  $\leq 28$  jours avant la première dose du médicament à l'étude
  - c. Antécédent d'infarctus du myocarde aigu  $\leq 6$  mois avant la première dose du médicament à l'étude
  - d. Antécédent d'insuffisance cardiaque répondant à la classification III ou IV de la New York Heart Association (NYHA)  $\leq 6$  mois avant la première dose du médicament à l'étude
  - e. Tout évènement d'arythmie ventriculaire  $\geq$  Grade 2 et  $\leq 6$  mois avant la première dose du médicament à l'étude
  - f. Tout antécédent d'accident vasculaire  $\leq 6$  mois avant la première dose du médicament à l'étude
  - g. Hypertension non contrôlée : pression systolique  $\geq 160$  mmHg ou pression diastolique  $\geq 100$  mmHg malgré la prise de traitements anti-hypertenseurs avant la première dose du médicament à l'étude
  - h. Tout épisode de syncope ou autre évènement avant la première dose du médicament à l'étude
7. Les patients porteurs d'une hépatite B chronique non traitée ou porteurs du virus de l'hépatite B chronique (HBV) dont l'ADN du HBV est  $> 500$  IU/mL ou patients porteurs d'un virus de l'hépatite C actif (HCV) doivent être exclus. A noter : Les porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B inactive (HBsAg) traitée avec une hépatite B stable (ADN HBV  $< 500$  IU/mL), et les patients atteints d'une hépatite C guérie peuvent être inclus

8. Immunodéficience primaire ou VIH actif connu
9. Immunosuppression, incluant des sujets présentant une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes ( $> 10$  mg/jour d'un équivalent à la prednisone)  $\leq 14$  jours avant l'inclusion. A noter : les patients qui suivent actuellement ou ont déjà suivi l'un des traitements stéroïdiens suivants ne sont pas exclus :
  - a. Stéroïde surrénalienne de substitution (dose  $\leq 10$  mg par jour de prednisone ou équivalent)
  - b. Corticostéroïde topique, oculaire, intra-articulaire, intranasale ou inhalée avec une absorption systémique minimale
  - c. Cure courte ( $\leq 7$  jours) de corticoïdes prescrits à titre prophylactique (par exemple, pour une allergie aux produits de contraste) ou pour le traitement d'une affection non auto-immune (par exemple, réaction d'hypersensibilité de type retardé causé par un allergène de contact)
10. Vaccin vivant dans les 4 semaines avant la première dose du traitement à l'étude. Remarque : Les vaccins saisonniers contre la grippe sont en général des vaccins inactivés et autorisés de même que la vaccination Covid avec un vaccin non-vivant autorisée également. Les vaccins intra-nasaux sont des vaccins vivants, et ne sont donc pas autorisés.
11. Foie transplanté, ou patient en attente de transplantation
12. Patient ayant reçu une thérapie locorégionale hépatique (TACE, embolisation transcathéter, perfusion artérielle hépatique, radiothérapie, radioembolisation ou ablation) dans les 4 semaines précédant l'inclusion
13. Présence d'un cancer antérieur actif au cours des 3 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 n'est pas autorisé pendant la période de traitement
14. Patient ayant reçu un médicament à base de plantes utilisé pour contrôler le cancer avec des propriétés immunostimulantes qui peuvent interférer avec la fonction hépatique, dans les 14 jours avant la première administration du traitement à l'essai
15. Femme enceinte ou allaitante, ou patient avec une contraception inadaptée
16. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours avant l'inclusion dans l'étude
17. Patients privés de libertés ou sous tutelle ou curatelle
18. Patients incapables de respecter le protocole pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques
19. Les patients éligibles à un traitement par TACE ou SIRT ne sont pas inclusibles.

**CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :**

Le Taux de Réponse Objective (ORR), est défini comme la proportion de patients présentant une Réponse Complète ou une Réponse Partielle au traitement basée sur la meilleure réponse globale selon RECIST 1.1, renseignée depuis le début et jusqu'à la fin du traitement. Une évaluation tumorale sera réalisée cliniquement, biologiquement et radiologiquement dans les 3 semaines avant l'injection, puis toutes les 9 semaines la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression. En cas de réponse complète (CR) ou de réponse partielle (PR), la réponse devra être confirmée par une seconde imagerie au moins 6 semaines plus tard.

**CRITERES D’EVALUATION SECONDAIRES :**

- La fréquence de toxicité limitante (LT), définie comme tout évènement relié au traitement expérimental, et conduisant à un arrêt définitif du traitement selon la décision de l’investigateur, avant la seconde injection.
- La fréquence des évènements indésirables reliés ou non survenant durant la période de traitement et jusqu’à 3 mois après l’arrêt du traitement. Les évènements indésirables seront codés et classés selon la classification MedDRA et gradés selon le CTCAE V5.0 pour évaluer la gravité.
- Le taux de réponse objective défini comme la proportion de patients présentant une Réponse Complète ou une Réponse Partielle au traitement basée sur la meilleure réponse globale selon mRECIST et iRECIST renseignée depuis le début du traitement jusqu’à la fin de traitement.
- La survie globale, définie comme la période entre la date d’inclusion et le décès quelle qu’en soit la cause. Les patients perdus de vue seront censurés à la dernière date de suivi connue.
- La survie sans progression, définie comme le temps écoulé entre la date d’inclusion et la date de progression de la maladie ou le décès, on retiendra l’évènement survenu en premier. La progression de la maladie sera évaluée 3 fois selon RECIST v1.1, mRECIST et iRECIST, respectivement. Les patients perdus de vue et les patients qui pourraient bénéficier d’une seconde chirurgie pour le CHC seront censurés à la date des derrières nouvelles et à la date de chirurgie respectivement.
- Le temps jusqu’à progression est défini comme la période entre la date d’inclusion et la date de la progression radiologique selon RECIST v1.1. Le décès sera censuré.
- Qualité de vie selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 et HCC-18

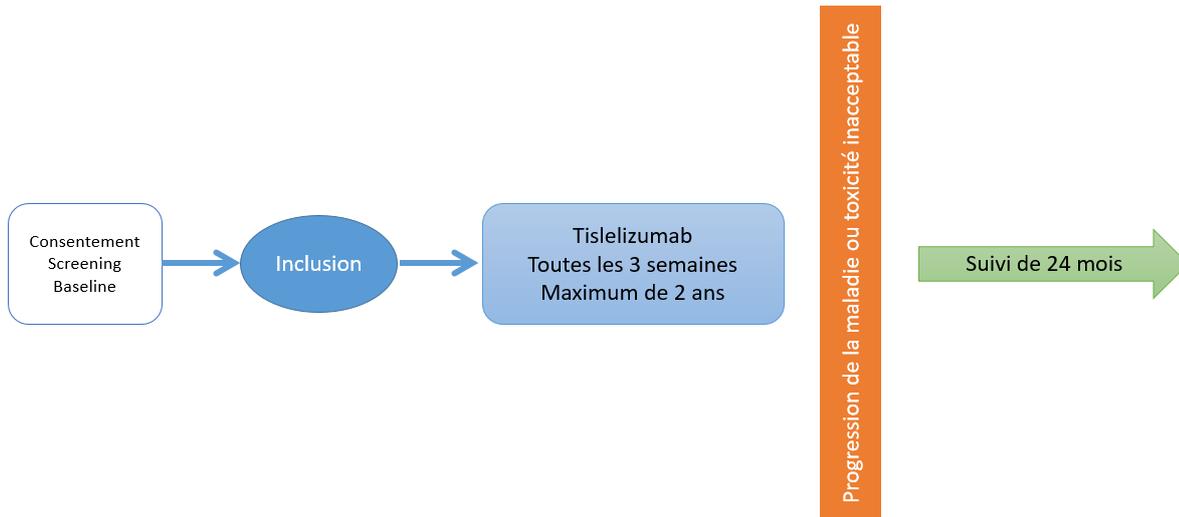
**CRITERES TRANSLATIONNELS :**

- La pharmacocinétique du médicament sera évaluée dans cette population Child Pugh B et comparée à la pharmacocinétique connue chez des patients présentant des fonctions hépatiques normales.
- L’ADN circulant (ADNc) sera évalué à la baseline et durant le traitement afin d’étudier si l’ADNc à baseline et les variations des niveaux d’ADNc pendant le traitement sont des marqueurs de réponse ou de pronostique dans cette population.
- Les biopsies de baseline seront analysées pour la recherche de marqueurs potentiels de réponse au traitement tels que des altérations moléculaires ainsi que l’infiltrat immunitaire.

<b>D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX</b>				
<b>Nom des médicaments et administration :</b>				
<b>Nom du médicament (DCI)</b>	<b>Nom de la spécialité</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Voie d’administration</b>	<b>Posologie</b>
Tislelizumab	NA	Flacons de 100 mg dans 10 ml de solution isotonique	I.V toutes les 3 semaines	200 mg

FOURNITURE DU (DES) MEDICAMENTS PAR LE(S) INDUSTRIEL(S)  OUI  NON

SCHEMA THERAPEUTIQUE :



DUREE DE TRAITEMENT :

Le traitement sera administré jusqu'à progression ou toxicité limitante, pour une durée maximale de 2 ans et une durée moyenne de 4 mois.

RYTHME D'ESCALADE DES DOSES SI APPLICABLE :

Aucune adaptation de dose n'est possible.

## E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

L'objectif principal est de démontrer un taux de réponse objective avec le tislelizumab supérieur à celui attendu avec le sorafenib. Selon la littérature, les taux de réponses attendus sont de 4% avec le sorafenib et 17% nous a semblé un bon seuil à atteindre car il correspond au taux de réponse observé avec le pembrolizumab dans la population Child A. Nous prévoyons un plan binomial exact en une étape (i.e., plan A'Hern) pour tester l'hypothèse nulle  $H_0: P \leq 4\%$  contre l'hypothèse alternative  $H_1: P \geq 17\%$ . Ainsi, une taille minimale d'échantillon de 45 patients fournira une puissance de 90% pour rejeter avec un test binomial exact l'hypothèse nulle au niveau alpha unilatéral de 0.05.

Pour prendre en compte 5% de retrait de consentement et de perdus de vue, nous prévoyons d'inclure un maximum de 50 patients dans l'étude. Cet essai de phase II sera considéré comme positif si au moins 5 réponses (RC et RP) sont observées.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Afin d'assurer un contrôle optimal de la sécurité durant la phase précoce de l'étude et la faisabilité d'au moins 2 injections de traitement (6 semaines à compter de l'inclusion), une règle d'arrêt précoce a été définie pour les 20 premiers patients inclus. Cette méthode a été choisie pour l'évaluation de tout évènement possiblement relié au traitement conduisant à un arrêt de traitement avant la deuxième injection, pouvant survenir relativement tôt dans cet essai. Une fréquence élevée de leur survenue peut nécessiter un arrêt prématuré de l'essai.

Les méthodes développées par Kramar et Mollevi (2009) ont développé une méthode de surveillance séquentielle des EIGs en définissant des règles d'arrêt après l'observation de chaque EIG et en comparant le nombre total de patients inclus au nombre maximal de patients répondant aux critères maximaux d'EIG acceptable tout en préservant l'erreur nominale de type I en utilisant une fonction « concave a-spending ». Cette méthode est construite de manière à observer les toxicités tout en préservant l'efficacité du traitement.

L'étude sera arrêtée prématurément si la fréquence de Toxicité Limitante (LT) dépasse significativement 20%, en acceptant un taux d'erreur de risque alpha de 15%.

Une LT est définie comme tout évènement relié au traitement expérimental, et conduisant à un arrêt définitif du traitement selon l'investigateur, avant la date prévue de la prochaine injection.

Les règles d'arrêt développées par Kramar et Mollevi (2009) sont évaluées à chaque k<sup>ième</sup> occurrence de toxicité, et l'étude sera arrêtée si le k<sup>ième</sup> évènement se produit alors que seuls N patients ou moins sont inclus.

Les seuils sont présentés dans le tableau suivant.

Kième	3	4	5	6	7	8
Nième	4	7	10	14	17	20

Par exemple, le traitement sera déclaré à risque dans la population Child B ALBI 1/2 si  $\geq 3$  LTs entraînant un arrêt précoce définitif du traitement survient chez les 4 premiers patients,  $\geq 4$  LTs parmi 7 patients, etc...

Les 20 premiers patients seront inclus avec un contrôle du recrutement, afin de surveiller l'apparition éventuelle de LT. Les patients seront inclus par batch de N (4, 7, 10 jusqu'à 20), et la poursuite des inclusions sera interrompue jusqu'à ce que tous les patients du batch aient reçu la seconde injection et avant la troisième injection. Après chaque batch, le Data Safety Monitoring Board (DSMB) sera consulté si le seuil de LT correspondant a été atteint. Les membres du DSMB examineront le déroulement de l'étude et les données de sécurité, et confirmeront si l'étude doit être définitivement interrompue. Dans tous les cas, un DSMB sera organisé après la seconde injection des 20 premiers patients pour évaluer si les données de sécurité sont acceptables et confirmer la poursuite de l'essai.

UNICANCER constituera un DSMB pour cette étude. Les membres indépendants auront une expertise et une expérience dans la pathologie et seront composés de :

- Un pharmacovigilant
- Un hépatologue
- Un oncologue
- Un méthodologiste
- Des experts ad-hoc le cas échéant (par exemple, un biologiste pour discuter des sujets ancillaires).

Le promoteur tiendra compte des arguments statistiques ainsi que des arguments médicaux pour décider si un arrêt précoce de l'essai doit être envisagé, même temporairement, pour faire des modifications des critères d'éligibilité ou pour mener une enquête plus approfondie sur les causes des LTs.

## F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

- Tissus : biopsies pré-traitement
- Echantillons sanguins pour l'analyse des ADNc, ADN germlinal et pharmacocinétique (PK)

QUANTITE COLLECTEE :

- Tumeur : Tissus pour l'extraction d'ADN et ARN : échantillons FFPE
- Sang :

Sang pour la recherche pharmacocinétique :

- 2 échantillons de sang de 6 ml chacun pour les 20 premiers patients au Cycle 1, S3 et S6 puis 1 échantillons de 6mL à S1 et S2
- 1 échantillon de sang de 6 ml pour les 30 patients suivants à S1, S9 et S18

Sang pour l'analyse des ADNc et de l'ADN germlinal :

- 2 échantillons de sang de 10 ml chacun à l'inclusion puis S3, S9 et S18

## G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION :

24 mois

PERIODE DE TRAITEMENT :

Durée moyenne de 4 mois pour une durée maximale de 2 ans

PERIODE DE SUIVI :

24 mois après l'arrêt du traitement à l'étude

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

28 mois estimés

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

52 mois

### TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES Visites n°	Sélection/ Préinclusion Visite (V)	Bilan inclusion V0	Bilan en cours de traitement			Fin de traitement 28 jours (±3 jours) après la dernière injection de tislelizumab	Suivi	
			V1	A chaque V d'injection du tislelizumab	Toutes les 9 semaines pour 3 cycles, puis toutes les 12 semaines par la suite tout au long du traitement de l'étude		Tous les 3 mois pendant 1 an	Tous les 6 mois pendant 1 année supplémentaire
Dates des visites	J-28	J0	J1	Toutes les S3	S9, S18, S27, S54			
<b>TRAITEMENT</b>			C1	Du C3 jusqu'à progression ou toxicité				
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X						
Consentement éclairé signé	X							
Screening	X	X						
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>								
Taille, Poids, PS (OMS)		X	X	X		X	X	X
Signes vitaux		X	X	X		X	X	X
Histoire médicale et traitements concomitants		X	X	X		X	X	X
Tolérance, Toxicité,		X	X	X		X	X	X
<b>EXAMEN PARACLINIQUE</b>								
Scanner (CT-scan) ou IRM	X	X(1)			X CT Scanner ou IRM toutes les 9 semaines la première année			X CT Scanner ou IRM toutes les 12 semaines jusqu'à progression, ou durant 2 ans
Examen oculaire par un ophtalmologue	X							
Biopsie du foie	X(2)							
ECG	X							
<b>BILAN BIOLOGIQUE</b>								

Hématologie et coagulation : numération plaquettaire, PR, PTT, fibrine, SR, créatine kinase (CK) et créatine kinase muscle/brain (CK-MB) (3)		X	X	X		X	X	X
Ionogramme		X	X	X		X	X	X
Fonction hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, γGT, Alfa fetoprotéine (AFP)		X	X	X		X	X	X
Fonction rénale : créatinine sérique, urée, acide urique		X	X	X		X	X	X
Test fonction thyroïdienne : TSH, T3, T4		X	X	X		X	X	X
Panel coagulation : PT, INR, PTT		X	X	X		X	X	X
Sérologie ADN HBV, HCV si non disponible		X						
Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer (4)		X	X	X	X	X		
<b>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</b>								
Echantillons sanguins (5)		X	S1, S2, S3, S6, S9, S18					
<b>QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE</b>								
EORTC QLQ-C30 et HCC-22		X			X toutes les 6 semaines pendant un an puis toutes les 12 semaines jusqu'à fin d'étude	X	X	X

1. CT Scanner ou IRM toutes les 9 semaines la première année puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression, ou durant 2 ans.
2. Biopsie du foie
3. Hématologie et coagulation : numération plaquettaire, fibrine, Taux de sédimentation (SR), créatine kinase (CK) et créatine kinase muscle/brain (CK-MB), ionogramme sanguin, fonction hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, γGT, Alfa-fetoprotéine (AFP), albumine, fonction rénale : créatinine sérique, urée, acide urique, teste de la fonction thyroïdienne : thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine libre (T3), thyroxine libre (T4), panel de coagulation: temps de prothrombine (PT), international normalized ratio (INR), et temps de thromboplastine partiel (PTT)
4. Test de grossesse sérique (test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les femmes en âge de procréer) ≤7 jours avant la première dose du traitement à l'essai et tous les mois tout au long de l'étude jusqu'à la fin de l'exposition au traitement. En cas de test de grossesse urinaire, il doit s'agir d'un test de grossesse urinaire hautement sensible

5. Recherche translationnelle :

**Sang pour la recherche pharmacocinétique :**

- 2 échantillons de sang de 6 ml chacun pour les 20 premiers patients cycle 1, S3 et S6 ; 1 échantillon de sang de 6 mL à S1 et S2
- 1 échantillon de sang de 6 ml pour les 30 patients suivants à S1, S3 et S6

**Sang pour l'ADNc et l'ADN germinale :**

- 2 échantillons de sang de 10 ml chacun à l'inclusion, S3, S9 et S18