

SYNOPSIS

	PRODIGE 102 - (FFCD 2201) - SAFE-ESO Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance d'un Tislelizumab chez les patients âgés non éligibles à la chimiothérapie, présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé
Promoteur	CHU Clermont Ferrand
Gestion opérationnelle	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Conception	Essai multicentrique de phase II à bras unique et à étiquetage ouvert
Objectifs de l'étude	Objectif principal : évaluer le pourcentage de patients vivants à 6 mois chez les patients âgés, non éligibles à une chimiothérapie à base de platine, traités par anti-PD-1 Tislelizumab seul en première ligne pour un carcinome épidermoïde œsophagien (ESCC) avancé. Objectifs secondaires : • Sécurité selon NCI-CTCAE version 5.0 • Survie globale (OS) à 6 mois en fonction de l'expression de PD-L1 • Taux de réponse global (ORR) selon RECIST 1.1 • Survie sans progression (PFS) à 3 et 6 mois selon les critères RECIST 1.1 et en fonction de l'expression de PD-L1 • Qualité de vie liée (échelles EORTC QLQC30, OES-18 et QLQ-ELD14) • OS et PFS en fonction de paramètres gériatriques (G-CODE complet et sous-échelles ADL et IADL) • Valeur pronostique des biomarqueurs immunitaires
Critères d'inclusion	- Carcinome épidermoïde de l'œsophage histologiquement prouvé (ESCC) - Cancer métastatique ou localement avancé - Absence de traitement antérieur (immunothérapie, chimiothérapie ou radiothérapie) en première intention - Inéligibilité à une chimiothérapie à base de platine évaluée par l'oncologue et le gériatre - Au moins une lésion évaluable et/ou mesurable selon les critères RECIST v1.1 - Patients ≥ 70 ans - Sujets dont le statut de performance OMS est ≤ 2 - Espérance de vie estimée à >3 mois - Traitement adjuvant terminé depuis plus de 6 mois - Fonctions adéquates de la moelle et des organes définies comme suit : Nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 75 \times 10^9/L$, hémoglobine ≥ 90 g/L, aspartate transaminase (AST) et alanine transaminase (ALT) $\leq 3 \times$ LNS, ou AST et ALT $\leq 5 \times$ LNS pour les patients présentant des métastases hépatiques, PAL $\leq 5 \times$ LNS sauf en cas de métastases hépatiques, auquel cas elle doit être $\leq 10 \times$ LNS, clairance de la créatinine (MDRD) > 40 ml/min - Les patients masculins doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent la dernière dose lorsqu'ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer. Les partenaires féminines des patients masculins doivent également utiliser une forme de contraception très efficace si elles sont en âge de procréer, pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent la dernière dose. - Le patient est disposé et apte à respecter le protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris le traitement, les visites et les examens prévus, y compris le suivi. - Consentement éclairé écrit et signé obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude - Patient affilié à un régime de sécurité sociale
Critères de non-inclusion	- Antécédents d'une autre tumeur maligne primaire. Peuvent être inclus les patients présentant : - o Maladie maligne traitée avec une intention curative et sans maladie active connue ≥ 2 ans avant la première dose de traitement. - o Cancer de la peau sans mélanome ou lentigo maligna traité de manière adéquate sans preuve de maladie - o Carcinome in situ traité de manière adéquate sans preuve de la maladie - Carcinome de l'œsophage localement avancé, résécable ou potentiellement curable par radiothérapie, selon l'investigateur.

	- Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental au cours des 2 derniers mois - Participation simultanée à une autre étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude clinique observationnelle (non interventionnelle) ou pendant la période de suivi d'une étude interventionnelle. - Antécédents de greffe allogène d'organe, de moelle osseuse ou de double greffe de sang de cordon ombilical. - Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs documentés (y compris maladie inflammatoire de l'intestin [par exemple, colite ou maladie de Crohn], lupus érythémateux disséminé, syndrome de sarcoïdose ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangéite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.). Peuvent être inclus : - o Les patients atteints de vitiligo ou d'alopécie - o Les patients souffrant d'hypothyroïdie (par exemple à la suite d'un syndrome de Hashimoto) et dont l'état est stable sous traitement hormonal substitutif. - o Toute affection cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement systémique. - o Les patients atteints d'une maladie cœliaque contrôlée par un régime alimentaire seul - Traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire au cours des 2 années précédant l'inclusion - Maladie intercurrente non contrôlée ; épanchement pleural, péricardique ou ascite incontrôlable nécessitant un drainage fréquent ou une intervention médicale (récidive $\leq$ 14 jours après l'intervention). Peuvent être inclus, les patients avec : - o un diabète de type I contrôlé - o une hypothyroïdie (à condition qu'elle soit prise en charge par un traitement hormonal substitutif uniquement) - o une maladie cœliaque contrôlée - o les maladies de la peau ne nécessitant pas de traitement systémique (par exemple, vitiligo, psoriasis, alopécie) - o Toute autre maladie dont on ne s'attend pas à ce qu'elle réapparaisse en l'absence de facteurs déclenchants externes. - Patients présentant des signes de fistule (œsophagienne/bronchique ou œsophagienne/aortique). - Patients considérés comme présentant un risque médical faible en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une arythmie ventriculaire active et non contrôlée, d'un infarctus du myocarde récent (dans les 6 mois), d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une insuffisance cardiaque, et insuffisance cardiaque, troubles épileptiques majeurs non contrôlés, compression instable de la moelle épinière, syndrome de la veine cave supérieure, maladie pulmonaire interstitielle bilatérale révélée par une tomographie informatisée à haute résolution (HRCT) ou tout trouble psychiatrique interdisant l'obtention d'un consentement éclairé. Conditions médicales sous-jacentes (y compris les anomalies de laboratoire) ou abus ou dépendance à l'alcool ou aux drogues qui seraient défavorables à l'administration du médicament de l'étude ou affecteraient l'explication de la toxicité du médicament ou des effets indésirables ou pourraient nuire au respect de la conduite de l'étude. Antécédents de réactions d'hypersensibilité graves à d'autres anticorps monoclonaux. A reçu une chimiothérapie, une immunothérapie (par exemple, interleukine, interféron, thymosine, etc.) ou tout autre traitement expérimental dans les 14 jours ou 5 demi-vies (selon la durée la plus courte) précédant la première administration du médicament à l'étude. - Patients atteints du syndrome myélodysplasique/de la leucémie myéloïde aiguë ou présentant des caractéristiques évoquant un SMD/une LAM. - Patient présentant des métastases symptomatiques du système nerveux central (SNC). - Antécédents d'immunodéficience primaire active. - Patients sérologiquement positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connus et non contrôlés, avec un taux de CD4 $< 400 / \text{mm}^3$. - Infection active, y compris la tuberculose (évaluation clinique comprenant les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, ainsi que le dépistage de la tuberculose conformément aux pratiques locales), hépatite B active non traitée (résultat positif connu de l'antigène de surface du VHB (HBsAg)), hépatite C active non traitée. Les patients ayant une infection VHB passée ou résolue (définie par la présence de l'anticorps de base de l'hépatite B [anti-HBc] et l'absence de l'HBsAg) sont éligibles. Les patients positifs
--	---

	pour les anticorps de l'hépatite C (VHC) ne sont éligibles que si la réaction en chaîne de la polymérase est négative pour l'ARN du VHC - Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose d'immunothérapie. Les exceptions à ce critère sont les suivantes - o Stéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire). - o Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent. - o Stéroïdes en prémédication de réactions d'hypersensibilité (par exemple, prémédication de tomodynamométrie) - Réception d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose d'ICI - Suivi impossible, selon la décision de l'investigateur - Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect du protocole de l'étude ou du calendrier de suivi. - Personnes i) privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes soumises à des soins psychiatriques en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à des fins autres que de recherche, et (ii) majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou incapables d'exprimer leur consentement (article L. 1121-8).
Traitement de l'étude	Tislelizumab 200 mg IV dose fixe toutes les 3 semaines (maximum 34 cycles) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable Le traitement sera fourni Les patients seront inclus indépendamment du statut PD-L1.
Détermination de la taille de l'échantillon	Les hypothèses suivantes ont été prises en compte pour le calcul de la taille de l'échantillon : - H0 : Un pourcentage de patients vivants à 6 mois de 50 % n'est pas accepté. - H1 : Nous nous attendions à avoir 63 % de patients en vie à 6 mois. Selon un plan optimal en deux étapes de Simon, avec une erreur alpha unilatérale de type I de 10 % et une puissance de 85 %, 90 patients devraient être inclus. Si l'on considère que 5 % des patients ne sont pas évaluable, 95 patients seront inclus au total. Une analyse intermédiaire sera effectuée sur 42 patients évaluable (traités par au moins une dose) avec un suivi de 6 mois. Le recrutement ne sera pas interrompu pendant cette période.
Analyses statistiques	Toutes les données quantitatives seront décrites à l'aide des statistiques habituelles : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum. Ces variables peuvent également être classées en fonction de seuils cliniques connus dans la littérature. Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de fréquences et de pourcentages. Les analyses seront effectuées sur la population ITT et mITT. Le critère d'évaluation principal sera analysé sur la population mITT, qui comprend tous les patients évaluable (c'est-à-dire qui n'ont pas été perdus de vue à 6 mois et qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude). Les analyses de survi seront effectuées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier (Kaplan et Meier, 1958). La durée médiane de survie et les taux de survie à différents moments (3, 6 et 12 mois) seront présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les toxicités seront décrites par système, classe d'organe et terme préféré en utilisant la version 5.0 du NCI-CTCAE. La qualité de vie sera évaluée par des résultats mesurés sur les échelles EORTC QLQC30, OES-18 et QLQ-ELD14. Chaque questionnaire sera noté selon le manuel de notation correspondant. Les scores obtenus seront mesurés au départ et au cours de l'étude. Les scores dérivés du G-CODE, de l'ADL et de l'IADL seront également décrits au départ et au cours de l'étude Les scores au départ et les changements entre le départ et le dernier score disponible seront résumés à l'aide d'analyses descriptives. Le délai avant la première détérioration sera calculé pour le score global de santé, ainsi que pour les échelles de dysphagie, d'alimentation, de reflux et de douleur.
Étude biologique	Un échantillon de tumeur FFPE (échantillon d'archive provenant d'une tumeur primaire ou d'une métastase) sera prélevé après l'inclusion de chaque patient ayant signé un consentement

	spécifique éclairé. L'ADN sera extrait des échantillons pour permettre une analyse prédictive des altérations moléculaires. - Les biomarqueurs seront déterminés au départ et lors de la première évaluation radiologique de la tumeur et corrélés à l'efficacité du traitement (PFS et OS) et au pronostic (en utilisant les deltas par rapport à la ligne de base) : a. Phénotypage des lymphocytes T périphériques par cytométrie de flux b. Cellules suppressives d'origine myéloïde par cytométrie de flux c. Expression des points de contrôle immunitaire par cytométrie de flux d. Immunité Th1 spécifique mesurée par test ELISPOT. e. Biosurveillance des facteurs de croissance angiogéniques et des biomarqueurs liés à l'inflammation
Nombre de sujets nécessaires	95 patients
Calendrier des études	Taux d'inclusion théorique : 0,25 patient/mois/site Nombre de sites d'investigation : jusqu'à 30 sites actifs Début théorique des inclusions : Q2 2025 Fin théorique des inclusions : Q2 2027 Fin de l'étude (analyse des résultats primaires et secondaires) : Q2 2030