

SYNOPSIS

Titre	PRODIGE 118 - FFCD 2402 - PEHRiCCA CISGEM + rilvegostomig péri-opératoire dans le cholangiocarcinome intra-hépatique résécable à haut risque de récurrence EU n° : 2025-521302-17-00
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Design	Étude de phase II monobras - multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Évaluer la survie sans progression à 12 mois</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de résection R0/R1 - Meilleure réponse globale - Survie globale, SG médiane, SG à 12 et 24 mois - Survie sans progression : SSP médiane, SSP à 24 mois - Survie sans maladie chez les patients ayant subi une résection : survie sans maladie médiane, survie sans maladie à 12 et 24 mois. - Taux d'abandon avant l'opération - Taux de traitement complet (préopératoire et postopératoire) - Réponse pathologique (patients réséqués) - Sécurité : EI liés au traitement, EI liés à l'immunité, complications post-opératoires (Clavien Dindo) - Questionnaires sur la qualité de vie (QLQ-C30 +BIL21) <p>Une analyse de sécurité sera réalisée après l'inclusion de 10 patients et 20 patients avec un suivi minimal d'un cycle préopératoire (= 3 semaines) pour vérifier la tolérance de l'association CISGEM+RILVEGOSTOMIG.</p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Âge \geq 18 ans 2. OMS 0-1 3. Poids $>$ 30 kg 4. Cholangiocarcinome intra-hépatique histologiquement prouvé. 5. Maladie mesurable telle que définie par les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). 6. Naïf de traitement systémique et traitement loco-régional du cancer des voies biliaires 7. Maladie résécable avec au moins un des critères de risque élevé de rechute après résection : <ul style="list-style-type: none"> • Taille de la tumeur \geq 50 mm et/ou nombre de tumeurs $>$ ou = 3 nodules (maximum 5), les nodules satellites peuvent être inclus (métastases intra-hépatiques de taille $<$ 2 cm, à $<$ 2 cm du nodule primaire) • cN1 (selon la classification TNM 8e édition 2017) : adénopathie hilare, péri-duodénale et péri-pancréatique pour le cholangiocarcinome intra-hépatique du foie droit et adénopathie hilare, phrénique inférieure, gastro-hépatique pour le cholangiocarcinome intra-hépatique du foie gauche • Risque de marge R1 : distance $<$ 10 mm des structures majeures, c'est-à-dire les pédicules glissoniens droit et gauche et/ou les veines hépatiques 8. • Invasion macrovasculaire (veine porte et/ou veines hépatiques sus et/ou invasion de la veine cave). Paramètres adéquats : <ul style="list-style-type: none"> Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) sériques \leq 2,5 x à la limite supérieure de la normale (LSN). • Bilirubine sérique totale \leq 1,5 LSN. Ceci ne s'applique pas aux patients

	<p>présentant un syndrome de Gilbert confirmé.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio de prothrombine > 70 % et/ou facteur V > 70 % en cas de traitement anticoagulant oral. • \geq Albumine sérique 30 g/L • \geq Hémoglobine 10 g/dl et pas de transfusion dans les 4 semaines précédant l'inclusion. • Nombre absolu de neutrophiles (PNN) \geq 1,5 G/L • Plaquettes \geq 150 G/L <p>9. Clairance de la créatinine \geq 60 ml/min (calculée par la formule CKD - EPI)</p> <p>10. Espérance de vie \geq 3 mois</p> <p>11. Femmes ménopausées depuis au moins un an ou chirurgicalement infertiles depuis au moins 6 semaines, ou contraception hautement efficace pour les hommes et les femmes en âge de procréer pendant la durée de l'étude et pendant 7 mois après la dernière dose de médicament pour les femmes et 4 mois pour les hommes.</p> <p>12. Un test de grossesse négatif pour l'inclusion de toutes les patientes en âge de procréer.</p> <p>13. Patient couvert par un régime de la sécurité sociale française.</p> <p>14. Consentement écrit et éclairé du patient avant l'exécution de toute procédure liée au protocole.</p> <p>15. Patient disposant d'un échantillon de tissu tumoral disponible pour l'étude ou disposé à subir une biopsie.</p>
Critères d'exclusion	<p>1. Maladie non résécable ou existence de métastases ou d'une atteinte ganglionnaire à distance considérée comme métastatique.</p> <p>2. Cirrhose avec Child Pugh \geq B7</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Tout antécédent de décompensation hépatique : encéphalopathie hépatique, présence d'ascites. b. Présence d'une hypertension portale cliniquement significative (numération plaquettaire < 150G/L et/ou rigidité du foie > 20kPa et/ou présence de varices œsophagiennes et/ou gastriques). <p>3. Histologie mixte (hépatocholangiocarcinome)</p> <p>4. Toxicités persistantes (grade \geq 2 NCI-CTCAE version 5.0) causées par un traitement anticancéreux antérieur.</p> <p>❖ Selon la section 4.3 du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du cisplatine:</p> <p>5. En cas de surdité importante avec un risque potentiel d'aggravation sous cisplatine.</p> <p>6. En cas d'association avec la phénytoïne à visée prophylactique.</p> <p>❖ Étant donné le traitement par immunothérapie (Rilvegostomig), en cas de :</p> <p>7. Traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire.</p> <p>8. Contre-indication à l'immunothérapie : Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou antérieurs documentés ou toute maladie systémique grave ou non contrôlée.</p> <p>9. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose du traitement prévu par le protocole.</p> <p>10. Antécédents de transplantation d'organes allogènes</p> <p>11. Allergie ou hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des médicaments de l'étude ou à l'un des excipients du médicament de l'étude (cisplatine, gemcitabine et Rilvegostomig).</p> <p>12. Administration d'un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose</p>

	<p>du traitement à l'étude</p> <p>Note : Les patients, s'ils sont recrutés, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent le produit expérimental et jusqu'à 6 mois après la dernière dose du produit expérimental.</p> <p>13. Infection non contrôlée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les conditions requises pour l'inclusion sont les suivantes : ARN viral indétectable, taux de CD4+ ≥ 350 cellules/μL, pas d'antécédents d'infection opportuniste définissant le SIDA au cours des 12 derniers mois, état stable pendant au moins 4 semaines sous les mêmes médicaments anti-VIH.</p> <p>14. Infection active et non traitée par l'hépatite B et/ou l'hépatite C</p> <p><i>Note : Les patients ayant eu une infection par le VHB dans le passé ou une infection par le VHB résolue (définie par un test négatif de l'Ag HBs et un test positif de l'anticorps anti-cœur de l'hépatite B [HBc]) sont éligibles.</i></p> <p>15. Autre cancer actif ou antécédent de cancer dans les 2 ans, à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérus ou du carcinome cutané basocellulaire ou spinocellulaire ou de tout autre carcinome in situ considéré comme guéri.</p> <p>16. Antécédents d'arythmie cliniquement significative, de cardiomyopathie de toute étiologie ; insuffisance cardiaque congestive symptomatique (telle que définie par la classe ≥ 3 de la New York Heart Association), antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois. et en cas de pathologie cardiorespiratoire, en particulier, contre-indiquant une hyperhydratation.</p> <p>17. Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental au cours des 4 dernières semaines</p> <p>18. Femme enceinte ou allaitante.</p> <p>19. Personne privée de liberté ou sous tutelle ou incapable de donner son consentement</p> <p>20. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.</p>
Traitement de l'étude	<p><u>Traitement péri-opératoire :</u></p> <p>4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires de CISGEM plus RILVEGOSTOMIG :</p> <p>Le rilvegostomig doit être administré en premier lieu, suivi de la chimiothérapie, en respectant un délai minimum de 30 minutes. Si aucune réaction ne se produit dans les 21 jours suivant les deux premières doses de rilvegostomig, le CISGEM peut être administré immédiatement après l'administration du rilvegostomig.</p> <p><u>RILVEGOSTOMIG : Pour chaque cycle, une administration à J1 toutes les 3 semaines.</u></p> <p>750 mg par voie iv en 60 minutes</p> <p><u>CISGEM :</u> Pour chaque cycle, administration à J1 et J8 toutes les 3 semaines.</p> <p>Cisplatine 25 mg/m² en 1 heure IV dans 1000 ml de NaCl 0,9 % puis 500 ml de NaCl 0,9 %.</p> <p>Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 mn IV dans 250 ml NaCl 0,9 %</p> <p><u>Traitement d'entretien :</u> RILVEGOSTOMIG</p>

	<p><u>Rilvegostomig : Pour chaque cycle, une administration à D1 toutes les 3 semaines jusqu'à 12 mois ou jusqu'à progression de la tumeur.</u></p> <p>750 mg par voie IV en 60 minutes (jusqu'à un total de 90 minutes).</p>
Rationnel	<p>Le cholangiocarcinome intra-hépatique (iCCA), en progression dans les pays occidentaux, reste de mauvais pronostic en raison d'un diagnostic souvent tardif et de récurrences fréquentes après chirurgie. Un score pronostique développé par Doussot et al. permet d'identifier les patients résécables à haut risque de rechute, pour lesquels la chirurgie seule est insuffisante. Des recommandations internationales (AEEF, AASLD, EASL) appuient l'utilisation d'un traitement systémique péri-opératoire dans ce type de tumeur avec pour principale option le CISGEM sans le durvalumab réalisé en maladie avancée, ce dernier n'ayant pas d'AMM en situation résécable. Le bénéfice d'un traitement péri opératoire reste cependant à prouver et l'ajout d'un immunomodulateur ciblant TIGIT et PD-1, comme le rilvegostomig, pourrait renforcer l'immunité antitumorale, avec un profil de tolérance acceptable. L'étude émet l'hypothèse que la combinaison péri-opératoire CISGEM + rilvegostomig pourrait améliorer les taux de résection curative et la survie sans récurrence chez les patients à haut risque.</p>
Détermination de la taille de l'échantillon	<p>Un essai clinique de phase II à deux phases et à un seul bras (Simon, 1989) sera utilisé pour tester si la proportion de patients vivants sans progression à 12 mois justifie le passage à la phase suivante ($H_0 : P \leq 0,37$ contre $H_1 : P \geq 0,57$). Pour le plan qui minimise la taille de l'échantillon, avec un taux d'erreur unilatéral de type I de 0,05, une puissance de 86% et un taux de réponse minimum de bon traitement de 0,57, le nombre total de sujets requis si l'étude se poursuit jusqu'à la deuxième étape est de 46. Au cours de la première phase, 25 sujets seront nécessaires, et 21 sujets supplémentaires au cours de la deuxième phase, si nécessaire. La taille d'échantillon attendue (moyenne) de ce plan est de 34,49, avec une probabilité d'arrêt après la première phase de 0,55. Avec 25 sujets à la première étape, l'essai devrait être interrompu si 9 ou moins sont sans progression à 1 an. Si l'essai se poursuit jusqu'à la deuxième étape, l'efficacité du traitement est rejetée si 22 ou moins des 46 sujets au total sont exempts de progression à 1 an. Dans le cas contraire, si le nombre de sujets qui répondent est supérieur à 23, l'hypothèse H_0 est rejetée en faveur de la poursuite de l'essai jusqu'à la phase suivante.</p> <p>Les patients évaluable sont les patients inclus dans l'étude qui reçoivent au moins une dose de traitement pendant la chimiothérapie préopératoire. Avec 5% de patients non évaluable, il sera nécessaire d'inclure 49 patients.</p>
Analyses statistiques	<p>Les analyses seront effectuées sur la population mITT (modified intention to treat), c'est-à-dire tous les patients inclus qui ont reçu au moins une dose de traitement pendant la chimiothérapie préopératoire.</p> <p>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 catégorisées à l'aide de seuils cliniques connus de la littérature.</p> <p>Les variables catégorielles seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage.</p> <p>Le taux de patients vivants sans événement à 12 mois sera décrit et un intervalle de confiance unilatéral à 95% sera calculé.</p> <p>Les analyses de survie seront effectuées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier (Kaplan et Meier, 1958). La durée médiane et les taux seront présentés à différents moments avec leurs intervalles de confiance à 95 %.</p> <p>Évaluation de la faisabilité et de la sécurité :</p>

	<p>Une préoccupation majeure est que le traitement néo-adjuvant ne puisse pas compromettre la chirurgie. Par conséquent, nous effectuerons une analyse de tolérance sur les 10 premiers patients et les 20 premiers patients inclus dans le protocole :</p> <p>-Si le pourcentage de patients atteignant l'intervention chirurgicale est inférieur à 70 %, le DSMB se réunira afin d'en vérifier la raison et d'évaluer le rapport bénéfice-risque pour les patients. Les règles pour rencontrer le DSMB seront les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Si 4 patients ou plus sur les 10 premiers patients ne peuvent être réséqués par R0/R1 o Si 7 patients ou plus sur les 20 premiers patients ne peuvent être réséqués par R0/R1
Étude translationnelle	<p>Cette étude comprendra des études biologiques visant à accroître les connaissances sur les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et de la sécurité des immunothérapies, ainsi que sur les biomarqueurs pronostiques.</p> <p><u>Tissu tumoral</u> : Des blocs tumoraux fixés au formol et enrobés de paraffine (FFPE) seront prélevés pour des analyses ancillaires. Au début de l'étude (avant le traitement) à partir d'une biopsie tumorale diagnostique disponible et pendant l'intervention chirurgicale (après le traitement). Pour un sous-ensemble de patients, un échantillon de tumeur sera congelé.</p> <p>Il est fortement recommandé d'orienter les patients vers les plateformes AURAGEN ou SEQOIA (France Médecine Génomique 2025) pour la prise en charge et l'obtention des résultats moléculaires.</p> <p><u>Echantillons de sang</u> :</p> <p>Des échantillons de sang, de sérum et de plasma seront prélevés juste avant le début du traitement, lors de l'intervention chirurgicale après les 4 cycles préopératoires, à la fin du traitement postopératoire et à la progression ou à la fin de l'étude.</p> <p>La participation à la collection biologique (sang et blocs) est obligatoire dans le cadre de cet essai.</p> <p><u>Composition corporelle</u> : analyse par imagerie CT-scan (myostéatose, surface et densité musculaires) et radiomique.</p> <p>Les objectifs de ce programme biologique comprennent, sans s'y limiter, l'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'expression des points de contrôle immunitaires PD-1/PD-L1 et TIGIT • L'impact du traitement combiné sur l'infiltrat immunitaire de la tumeur et les compartiments de fibroblastes (RNAseq et analyse spatiale) et le lien avec la réponse au traitement et la survie. • La signature liée aux effets biologiques du CISGEM-rilvegostomig. • Statut mutationnel spécifique (NGS incluant les altérations moléculaires, la charge mutationnelle tumorale (TMB) et le statut de réparation des mésappariements (MMR) et WGS si nécessaire) associé au bénéfice ou à la réponse du patient. • Étudier la valeur pronostique de nombreux biomarqueurs circulants (vésicules, cytokines, métabolites...) identifiés à partir du séquençage de l'ADN et de l'ARN, de Luminex et de la spectrométrie de masse. • Pronostic et valeur prédictive de la CRP, de la LDH et de la NLR • Étude du microbiote intratumoral (RNAseq et analyse spatiale) • Analyse immunopeptidomique et analyse du TCR
Nombre de sujets nécessaires	49 patients

Calendrier des études	Taux d'inclusion théorique : 2 patients / mois Nombre de sites d'investigation : au moins 50 Début théorique des inclusions : octobre 2025 Fin théorique des inclusions : octobre 2027 Fin de l'étude (analyse des critères primaires et secondaires) : Avril 2029 Durée totale de l'étude : 4,5 ans
------------------------------	---