

SYNOPSIS

	PRODIGE 118 - FFCD 2402 - PEHRiCCA CISGEM PÉriopératoire + rilvegostomig dans le CholangioCarcinome intrahépatique résécable à Haut Risque
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Design	Essai phase II monobras - multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Evaluer 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, survie globale médiane, survie globale à 12 et 24 mois - Survie sans progression : médiane de la SSP, SSP à 24 mois - Survie sans maladie chez les patients ayant subi une résection : survie médiane sans maladie, 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 2 ECOG PS 0-1 3 Poids $>$ 30 kg 4 Cholangiocarcinome intrahépatique histologiquement prouvé. 5 Naïf de traitement systémique et loco-régional du cancer des voies biliaires 6 Au moins un des critères de risque élevé de rechute après résection suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Taille de la tumeur \geq 50 mm et/ou nodules multiples • cN+ (<i>atteinte ganglionnaire régionale suspectée ou identifiée à l'imagerie</i>) • Marge étroite $<$10mm • Invasion macrovasculaire 7 Paramètres suivants respectés : <ul style="list-style-type: none"> • Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) sériques \leq 2,5 LSN. • Bilirubine sérique totale \leq 1,5 LSN (Excepté syndrome de Gilbert)

	<p>confirmé).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio de prothrombine > 70 % et/ou facteur V > 70 % en cas de traitement anticoagulant oral. • Albumine sérique ≥ 30 g/L • Hémoglobine ≥ 10 g/dl et absence de transfusion dans les 4 semaines précédant l'inclusion. • PNN $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$ • Plaquettes $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ <p>8 Clairance de la créatinine ≥ 45 ml/min (calculée selon la formule de Cockcroft-Gault)</p> <p>9 Espérance de vie ≥ 3 mois</p> <p>10 Femmes ménopausées depuis au moins un an ou chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou contraception hautement efficace pour les hommes et les femmes en âge de procréer pendant toute la durée de l'étude et pendant 7 mois après la dernière dose de médicament pour les femmes et pendant 4 mois pour les hommes.</p> <p>11 Un test de grossesse négatif pour l'inclusion de toutes les patientes en âge de procréer.</p> <p>12 Patient affilié à un régime de sécurité sociale française.</p> <p>13 Consentement écrit et éclairé du patient avant l'exécution de toute procédure liée au protocole.</p> <p>14 Patient disposant d'un échantillon de tissu tumoral disponible pour l'étude ou disposé à subir une biopsie.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Existence de métastases ou d'une atteinte ganglionnaire à distance considérée comme métastases. 2. Maladie localement avancée considérée comme définitivement non résecable 3. Cirrhose avec Child-Pugh $\geq B7$ 4. Tout antécédent de décompensation hépatique : encéphalopathie hépatique, présence d'ascite 5. Présence d'une hypertension portale cliniquement significative (plaquettes < 150G/L et/ou raideur du foie > 20kPa et/ou présence de varices œsophagiennes et/ou gastriques). 6. Histologie mixte (hépto cholangiocarcinome) 7. Toxicités persistantes (> grade 2 CTCAE) causées par un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopecie. 8. Contre-indication à l'immunothérapie : Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou antérieurs documentés ou toute maladie systémique grave ou non contrôlée.

	<p>9. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose.</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 de ses excipients (cisplatine, gemcitabine et Rilvegostomig).</p> <p>12. Administration d'un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude 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 <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-core 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 NYHA (New York Heart Association), antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois. Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental au cours des 4 dernières semaines.</p> <p>17. Femme enceinte ou allaitante.</p> <p>18. Personnes privées de liberté, sous tutelle ou incapables de donner leur consentement</p> <p>19. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.</p>
<p>Traitement de l'étude</p>	<p><u>Traitement péri-opératoire</u> 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires de CISGEM plus RILVEGOSTOMIG : Rilvegostomig doit être administré en premier, suivi de la chimiothérapie (30 minutes d'intervalle minimum). Si aucune réaction ne se produit dans les 21 jours après les 2 premières doses de rilvegostomig,</p>

	<p>alors CISGEM peut être administré immédiatement après l'administration de rilvegostomig.</p> <p><u>RILVEGOSTOMIG</u> : Pour chaque cycle, une administration à J1 toutes les 3 semaines.</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</u> : Pour chaque cycle, une administration à D1 toutes les 3 semaines jusqu'à 12 mois ou jusqu'à progression de la tumeur.</p> <p>750 mg par voie IV en 60 minutes (jusqu'à un total de 90 minutes).</p>
<p>Détermination de la taille de l'échantillon</p>	<p>Un plan d'essai clinique de phase II à un seul bras en deux étapes (Simon, 1989) sera utilisé pour tester Un plan d'essai clinique de phase II à un seul bras en deux étapes (Simon, 1989) sera utilisé pour tester si la proportion de patients vivants sans progression à 12 mois justifie la poursuite de 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 évaluables, il sera nécessaire d'inclure 49 patients.</p>

<p>Analyses statistiques</p>	<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 pour en vérifier la raison et décider d'un éventuel arrêt de l'étude. En d'autres termes :</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
<p>Étude ancillaire</p>	<p>Cette étude comprendra des études translationnelles 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>Tissu tumoral : Des blocs tumoraux fixés au formol et enrobés de paraffine (FFPE) seront prélevés pour des investigations auxiliaires 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>Sang : Des échantillons de sang seront prélevés juste avant le début du traitement, lors de l'intervention chirurgicale après les 4 cycles préopératoires, et à la progression ou à la fin de l'étude. Ces échantillons seront utilisés pour</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - le contrôle de la CRP (substitut sanguin de l'IL6), de la LDH (substitut de l'acide lactique), du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR). - Les banques de plasma et de sérum (volume sanguin total : XX ml) pour des analyses complémentaires au départ, au M2 et à la progression/fin de l'étude. <p>La collecte de ces échantillons biologiques est obligatoire pour que chaque patient soit inclus dans l'étude.</p> <p>Composition corporelle : analyse par imagerie CT-scan (surface et densité musculaire) avant le début du traitement, lors de la chirurgie après les 4 cycles opératoires, et à la fin de l'étude.</p> <p>Les objectifs de ce programme ancillaire 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 tumoral et les compartiments fibroblastiques (RNAseq et analyse spatiale). • 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. • Étude du microbiote intra tumoral (RNAseq et analyse spatiale) • Analyse immunopeptidomique et TCR
Nombre de sujets nécessaires	49 patients
Calendrier de l'étude	<p>Taux d'inclusion théorique : 2 patients / mois</p> <p>Nombre de sites d'investigation : au moins 50</p> <p>Début théorique des inclusions : Septembre 2025</p> <p>Fin théorique des inclusions : Septembre 2027</p> <p>Fin de l'étude (analyse des critères primaires et secondaires) : Mars 2029</p> <p>Durée totale de l'étude : 4,5 ans</p>