 DRCI	TACTIC		Version : 2
	ENREGISTREMENT	<i>Résumé CTIS</i>	Date : Page 1 / 2

SYNOPSIS DU PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN
(Modèle Annex I, D24 EU 2016/679)

TACTIC
REF PROMOTEUR : 2024/926

Promoteur : CHU de Besançon
3, boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANCON cedex

Investigateur coordonnateur : Pr Christophe BORG
Service d'oncologie médicale – CIC BT1431
CHU de Besançon, UMR1098, INSERM/EFS/UFC
3, Boulevard Fleming, 25030 BESANCON cedex
Email : xtoph.borg@gmail.com

NUMERO D'ESSAI EUROPEEN ET TITRE COMPLET DE L'ESSAI : 2024-520029-35-01

MP0317, a tumor targeting FAP dependent CD40 agonist DARPIn, in combination with chemoimmunotherapy in first line treatment for patients with advanced biliary tract carcinoma : a randomized non comparative proof of concept phase II study

JUSTIFICATION :

Les cancers des voies biliaires ont une incidence en augmentation et compte tenu d'un taux de mortalité élevé, des avancées thérapeutiques sont nécessaires. L'utilisation de stratégies thérapeutiques basées sur des chimiothérapies a généré des résultats insuffisants. Les taux de réponse ne dépassent pas 25% malgré les études qui ont tenté d'optimiser les combinaisons de chimiothérapie. Par ailleurs, dans cette pathologie, l'immunothérapie constitue une opportunité thérapeutique intéressante pour un nombre limité de patients. Le microenvironnement tumoral lié aux cancers des voies biliaires pourrait expliquer la résistance observée dans cette maladie. En effet, il est maintenant établi que les cholangiocarcinomes sont associés à un microenvironnement enrichi en fibroblastes et en cellules myéloïdes. Le ciblage thérapeutique de ce microenvironnement est donc un enjeu biomédical majeur pour le développement de meilleures thérapeutiques. L'activation de CD40 par le traitement expérimental MP0317 (DARPIn agoniste de CD40 dépendant de FAP) pourrait représenter une stratégie intéressante pour reprogrammer le microenvironnement tumoral en favorisant la différenciation des populations myéloïdes et la production de médiateurs cytokiniques promouvant les réponses immunitaires. Ainsi, dans le présent essai clinique TACTIC, nous proposons de déterminer l'intérêt clinique et l'efficacité immunologique d'un traitement associant MP0317, un agoniste de CD40 dépendant de FAP à une immunothérapie anti-PD-L1 (durvalumab) et à la chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine dans les cholangiocarcinomes non résécables. L'objectif principal est d'évaluer le taux de survie sans progression à 12 mois dans le groupe expérimental. L'essai proposé est une phase II randomisée non comparative de preuve de concept qui se déroulera en deux étapes. Le bras de contrôle servira à vérifier la bonne calibration de l'hypothèse nulle faite dans le bras expérimental et à fournir de « vrais » contrôles pour les investigations translationnelles. Un suivi semi-continu de la toxicité est prévu dans le bras expérimental au cours de la première phase de l'étude afin de garantir la tolérance du traitement expérimental et ainsi la sécurité des patients. 75 patients (50 dans le groupe expérimental) seront inclus.

OBJECTIF :

L'objectif principal est d'évaluer dans le bras expérimental l'efficacité d'une stratégie combinant MP0317 et durvalumab plus gemcitabine/cisplatine en terme de taux sans progression à 12 mois selon RECIST v1.1.

L'objectif secondaire principal est d'évaluer:


1. la tolérance de Durvalumab, cisplatine/gemcitabine ± MP0317 (bras expérimental) pendant la première étape de l'objectif primaire avec un suivi semi-continu de la toxicité.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer dans les 2 bras :

2. le taux de survie sans progression à 12 mois selon RECIST v1.1 (dans le bras contrôle uniquement)
3. la survie sans progression selon RECIST v1.1
4. la survie globale
5. les taux de contrôle de la maladie et de réponse objective, selon RECIST v1.1
6. la qualité de vie relative à la santé (HrQoL) des patients
7. la tolérance globale

PRINCIPAUX CRITERES D'EVALUATION DE L'ESSAI :

Le critère d'évaluation principal est le statut de **survie sans progression (SSP) à 12 mois** à partir de la date de randomisation, évalué selon les critères RECIST v1.1. Un patient en vie et sans progression à 12 mois après la randomisation est un succès. Un patient décédé

 DRCI	TACTIC		Version : 2
	ENREGISTREMENT	<i>Résumé CTIS</i>	Date : 30/07/2025 Page 2 / 2

ou avec une progression identifiée dans les 12 mois suivant la randomisation est un échec. Un patient évaluable est un patient en succès ou en échec. Le taux de patients vivants sans progression à 12 mois est le ratio du nombre de succès divisé par le nombre total de patients évaluable.

CRITERES SECONDAIRES DE L'ESSAI

- Toxicité limitant la dose (DLT)** évaluée selon les critères NCI-CTCAE version 5. Les événements indésirables survenant entre le début du traitement jusqu'aux 28 jours suivant la dernière injection de MP0317 seront considérés comme DLT.
- Taux de survie sans progression (SSP)** à 12 mois à partir de la date de randomisation, évalué selon les critères RECIST v1.1.
- Survie sans progression (SSP)**: définie comme le délai entre la date de randomisation et la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Les patients vivants sans progression seront censurés à la dernière évaluation radiologique disponible montrant l'absence de progression.
- Survie globale (SG)**: définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants seront censurés à la date de dernière nouvelle
- Taux de réponse objective (ORR)**: défini comme la somme des taux de réponse complète (CR) et de réponse partielle (PR), évalués selon les critères RECIST v1.1.
Taux de contrôle de la maladie (DCR): défini comme la somme des taux de réponse complète (CR), de réponse partielle (PR) et de maladie stable (SD), évalués selon les critères RECIST v1.1.
- Qualité de vie relative à la santé**: questionnaires EORTC-QLQ-C30 + EORTC QLQ - BIL21
- Toxicité** classée selon les critères NCI-CTCAE version 5

CONCEPTION D'ESSAI :

Etude de phase II multicentrique nationale, prospective, randomisée, non comparative, de preuve de concept en deux étapes, avec une surveillance semi-continue de la toxicité dans le groupe expérimental au cours de la première étape. 75 patients attendus.

Durée d'inclusion : 24 mois ; Durée de suivi : 12 mois pour le dernier patient inclus ; Durée totale de l'étude : 36 mois.

POPULATION D'ESSAI :

Principaux critères d'inclusion :

- Carcinome des voies biliaires confirmé histologiquement: cholangiocarcinome intra/extrahépatique
- Maladie métastatique ou localement avancée non résécable
- Patient n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique auparavant (un traitement adjuvant par Capécitabine est autorisé si la chimiothérapie a pris fin il y a au moins 6 mois)
- Âge \geq 18 ans
- Performance statut ECOG-PS < 2

Principaux critères d'exclusion :

- Patients précédemment exposés à une immunothérapie anti-tumorale anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA4 ou à toute autre immunothérapie
- Autre tumeur maligne du foie : carcinome hépatocellulaire et hépato-cholangiocarcinome

INTERVENTIONS

Bras expérimental : MP0317 (DarPin) + Chimio-immunothérapie (Gemcitabine + Cisplatine + Durvalumab) toutes les 3 semaines (cycles 1 à 5) puis Maintenance avec chimio-immunothérapie toutes les 3 semaines (cycles 6 à 8), puis Durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Bras Contrôle : Chimio-immunothérapie (Gemcitabine + Cisplatine + Durvalumab) toutes les 3 semaines (cycles 1 à 8), puis Durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Visite d'évaluation tumorale pour les deux bras : CT-scan toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie.

CONSIDERATIONS ETHIQUES LIEES A L'ESSAI CLINIQUE, Y COMPRIS BENEFICE ATTENDU POUR LE SUJET INDIVIDUEL OU LE GROUPE DE PATIENTS REPRESENTES PAR LES SUJETS DE L'ESSAI AINSI QUE LA NATURE ET L'ETENDUE DES FARDEAU ET RISQUES :

Les agonistes CD40 sont des inducteurs directs de l'activation des cellules myéloïdes et des cellules B. L'ajout d'anti-PD1 à la chimiothérapie dans les cancers des voies biliaires est sans danger mais apporte un bénéfice limité. Une hypothèse est que le microenvironnement tumoral est immunosuppresseur, ce qui limite le nombre de patients qui pourraient bénéficier de l'ajout d'anti-PD1. Le MP0317 contribuera à activer les cellules myéloïdes, les cellules dendritiques et peut permettre une organisation favorable des réponses immunitaires dans le microenvironnement tumoral. Notre hypothèse est que le MP0317 transforme un carcinome déficient sur le plan immunitaire en un carcinome compétent sur le plan immunitaire ce qui permettrait d'augmenter le nombre de patients qui bénéficieront de l'immunothérapie.