

**Etude de phase II randomisée non-comparative d'évaluation d'une immunothérapie par durvalumab plus tremelimumab seule ou associée à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire chez des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine.**

RESUME DU PROTOCOLE  
IMMUNO-BIL D18-1 PRODIGE 57  
EudraCT Number: 2018-000791-14

**Promoteur :**

**GERCOR**

151 rue du Faubourg St Antoine  
75011 PARIS – France

for **PRODIGE** intergroup (GERCOR-FFCD-UNICANCER)

**Investigateur Principal /  
Coordinateur Scientifique :**

**Dr Cindy NEUZILLET**

Département d'Oncologie Médicale  
Institut Curie – site Saint Cloud  
35, rue Dailly, 92210 Saint Cloud, France  
Email: cindy.neuzillet@curie.fr

**Co-Directeurs Scientifiques:**

**Dr David MALKA**

Chef du Comité d'Oncologie Digestive,  
Département de Médecine Oncologique,  
Institut Gustave Roussy  
114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France  
Email : David.MALKA@gustaveroussy.fr

**Pr Sylvain MANFREDI**

Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive,  
CHU Le Bocage  
2 boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon  
Email: sylvain.manfredi@chu-dijon.fr

**Méthodologiste:**

**Dr Dewi VERNEREY**

Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie  
(INSERM UMR 1098), CHU Besançon  
3 boulevard Fleming, 25030 Besançon  
Email: dvernerey@chu-besancon.fr

**Contact Médical:**

**Dr Marie-line GARCIA LARNICOL**

Tel.: +33 (0)1 40 29 85 00  
Fax: +33 (0)1 40 29 85 08  
Email: marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr

**Synopsis version 1.2 du 09 Aout 2018**

## SYNOPSIS

<b>NUMERO ETUDE</b>	D18-1 PRODIGE 57
<b>NUMERO EUDRACT</b>	2018-000791-14
<b>TITRE DE L'ETUDE</b>	<b>Etude de phase II randomisée non-comparative d'évaluation d'une immunothérapie par durvalumab plus tremelimumab seule ou associée à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire chez des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine (Etude IMMUNO-BIL D18-01 - PRODIGE 57).</b>
<b>PROMOTEUR</b>	<b>GERCOR pour l'intergroupe PRODIGE (GERCOR-FFCD-UNICANCER)</b>
<b>INVESTIGATEUR COORDINATEUR</b>	<p><b>Investigateur Principal (PI) :</b> Dr. Cindy NEUZILLET (GERCOR) Département d'oncologie médicale, Institut Curie – site Saint Cloud 35, rue Dailly, 92210 SAINT CLOUD, FRANCE E-Mail : <a href="mailto:cindy.neuzillet@gmail.com">cindy.neuzillet@gmail.com</a></p> <p><b>Co-Directeurs Scientifiques :</b> Dr. Sylvain MANFREDI (FFCD), Dr. David MALKA (UNICANCER)</p>
<b>RATIONNEL</b>	<p>Les cancers des voies biliaires (adénocarcinomes dans plus de 90% des cas) sont la deuxième tumeur primitive du foie en incidence après le carcinome hépatocellulaire. La localisation anatomique permet d'en distinguer quatre sous-types : (1) les cholangiocarcinomes (CCA) intra-hépatiques ou périphériques, développés au sein du parenchyme hépatique ; (2) les CCA péri-hilaires ou extra-hépatiques proximaux, entre les canaux biliaires de second ordre et le canal cystique, comprenant les tumeurs de Klatskin ; (3) les CCA extra-hépatiques distaux, siégeant au niveau de la voie biliaire principale en-dessous de la bifurcation du canal cystique ; et (4) les cancers de la vésicule biliaire. Le pronostic des cancers biliaires est sombre, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans tous stades confondus d'environ 10-15%, le plus souvent du fait d'un diagnostic tardif, à un stade avancé.</p> <p>Dans les formes avancées, le doublet de chimiothérapie gemcitabine-platine (cisplatine, GEMCIS ou oxaliplatine, GEMOX) est la référence en première ligne et aucune thérapie ciblée n'est à ce jour validée dans cette indication. Il n'existe pas de standard thérapeutique de deuxième ligne ; la chimiothérapie (principalement, association à base de 5-FU) permet d'obtenir des survies sans progression (SSP) et SG médianes limitées d'environ respectivement 2-3 mois et 6-7 mois, justifiant l'exploration de nouvelles options thérapeutiques.</p> <p>Les immunothérapies (principalement, inhibiteurs de <i>checkpoint</i> immunitaire [ICI]) ont ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement</p>

	<p>des cancers. Des données récentes ont montré des résultats encourageants avec les anti-PD-1 en monothérapie chez des patients atteints de cancer des voies biliaires avancé pré-traité exprimant PD-L1-. Les effets des ICI en deuxième ligne chez les patients atteints de cancer des voies biliaires avancé n'ont pas été explorés à ce jour.</p>
<p><b>RATIONNEL BIOLOGIQUE</b></p>	<p>Les sels de platine peuvent induire une "mort cellulaire immunogène". Par conséquent, un traitement antérieur avec un sel de platine pourrait augmenter l'immunogénicité tumorale et la sensibilité aux ICI. De plus, les patients répondeurs à la chimiothérapie sont supposés avoir libéré davantage d'antigènes immunogènes et pourraient être plus sensibles à l'immunothérapie, ce qui justifie une stratification des patients sur ce critère. Les agents de chimiothérapie stimulent à la fois les voies de l'immunité innée et adaptative par plusieurs mécanismes, donnant un rationnel à l'association d'ICI avec la chimiothérapie.</p> <p>Parmi les agents cytotoxiques candidats, les taxanes ont montré des actions immunostimulantes en :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atténuant l'activité de populations de cellules immunitaires spécifiques (macrophages, lymphocytes T régulateurs et autres cellules immunosuppressives) qui inhibent le recrutement et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques,</li> <li>2. Augmentant la présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques,</li> <li>3. Augmentant la densité et l'activité des lymphocytes T cytotoxiques intra-tumoraux,</li> <li>4. Sensibilisant les cellules tumorales à la destruction médiée par le système immunitaire.</li> </ol> <p>Les taxanes peuvent également jouer un rôle en tant qu'inducteur de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Les études cliniques ont rapporté l'activité des taxanes chez les patients avec un cancer biliaire avancé. Les taxanes sont actuellement en cours d'évaluation clinique en association avec les ICI dans le cancer du sein, du poumon et de l'urothélium.</p> <p>Notre compréhension des mécanismes responsables de la sensibilité ou de la résistance tumorale aux ICI est encore incomplète ; par exemple, l'expression de PD-L1, la densité de l'infiltrat lymphocytaire, et la charge mutationnelle ont été proposées mais restent non validées à ce jour. Des études ancillaires sont nécessaires pour identifier des marqueurs prédictifs de réponse à ces traitements.</p>

<b>OBJECTIF</b>	L'étude IMMUNO-BIL PRODIGE 57 propose d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une immunothérapie par durvalumab plus tremelimumab seule ou associée à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire chez les patients atteints de cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine.
<b>MEDICAMENTS DE LA RECHERCHE</b>	Le <b>durvalumab</b> est une immunoglobuline humaine (Ig) G1 kappa (IgG1κ) anti-PD-L1.  Le <b>tremelimumab</b> (anciennement CP-675, 206) est une immunoglobuline humaine IgG2 anti-CTLA-4.
<b>DESIGN DE L'ETUDE</b>	Étude de phase II à deux bras, randomisée 1 :1, en ouvert, non comparative. <u>Bras A</u> : durvalumab plus tremelimumab (bras expérimental) <u>Bras B</u> : durvalumab plus tremelimumab plus paclitaxel (bras expérimental)
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<p><b>Objectif principal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer la SSP de l'immunothérapie par durvalumab plus tremelimumab et de l'association durvalumab plus tremelimumab avec le paclitaxel chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé préalablement traité par chimiothérapie à base de platine.</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la tolérance</li> <li>- Evaluer la SG</li> <li>- Evaluer le taux de réponse objective (RO)</li> <li>- Comparer les critères RECIST v1.1 et iRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale</li> <li>- Évaluer la qualité de vie (QdV) liée à la santé</li> <li>- Évaluer le score Q-TWIST (pondère le temps de vie passé sans symptômes ou toxicités)</li> <li>- Explorer des marqueurs prédictifs de la réponse</li> </ul>

<p><b>CRITERE D’EVALUATION</b></p>	<p><b>Critère principal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SSP à 4 mois selon les critères iRECIST (revue centralisée de l'imagerie tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne [TDM-TAP])</li> </ul> <p><b>Remarque : la progression de la maladie à l'imagerie TDM-TAP doit être confirmée par une nouvelle imagerie à 4 semaines afin de répondre aux critères iRECIST.</b></p> <p><b>Critères secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recueil de toutes les toxicités et des toxicités sévères (grade 3-5), selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI) v5.0.</li> <li>- SG</li> <li>- Réponse selon les critères RECIST v1.1 et iRECIST (revue centralisée de l'imagerie TDM-TAP) ; une analyse comparative de la réponse tumorale selon ces deux règles d'évaluation sera effectuée</li> <li>- QdV évalué par le questionnaire EORTC QLQ-C30 (5 dimensions ciblées : santé globale, fatigue, douleur, fonctionnement émotionnel et physique) et module EORTC QLQ-BIL21</li> <li>- Q-TWIST</li> <li>- Biomarqueurs prédictifs potentiels (sang et tissu tumoral) (cf. recherche translationnelle)</li> </ul>
<p><b>POPULATION DE L’ETUDE</b> <b>Principaux critères de sélection :</b></p>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé signé et daté</li> <li>2. Cancer des voies biliaires prouvé histologiquement ou cytologiquement (CCA extra-hépatique, CCA intra-hépatique ou carcinome de la vésicule biliaire),</li> <li>3. Échec (progression documentée ou toxicité) d'une thérapie antérieure à base de platine (cisplatine ou oxaliplatine) (par exemple, GEMCIS, GEMOX, FOLFIRINOX),</li> </ol> <p><b>Remarque : un maximum de 1 ligne de chimiothérapie antérieure est autorisée ; un traitement d'entretien par chimiothérapie ou agent ciblé, à l'exception de l'immunothérapie, sera autorisé.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Âge ≥ 18 ans</li> <li>5. Indice de performance (IP) ECOG 0-1,</li> <li>6. Récidive ou maladie avancée non accessible à une intervention chirurgicale, à une radiothérapie ou à un traitement combiné avec intention curative (une résection antérieure de la tumeur primitive est autorisée),</li> <li>7. Au moins une lésion mesurable ou évaluable (maladie radiologiquement détectable ne remplissant pas les critères RECIST pour la maladie mesurable) selon les critères RECIST v1.1 (CT-scan &lt;3 semaines),</li> </ol>

	<p>8. Echantillon tumoral provenant d'un prélèvement d'archive (pièce opératoire ou biopsie) identifié et confirmé comme étant disponible pour l'étude, ou nouvelle biopsie d'une lésion tumorale,</p> <p>9. Fonction adéquate des organes, définie comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sérum aspartate aminotransférase (ASAT) et sérum alanine aminotransférase (ALAT) &lt;3 x limite supérieure de la normale (LSN)</li><li>- Bilirubine sérique totale &lt;1,5 LSN</li><li>- Taux de prothrombine (TP) &gt; 70%</li><li>- Albumine sérique ≥ 28 g / L</li><li>- Hémoglobine ≥ 9,0 g / dl</li><li>- Nombre de leucocytes (GB) ≥ 3 000 / μL</li><li>- Nombre absolu de neutrophiles (CNA) ≥ 1 500 / μL</li><li>- Plaquettes ≥ 100 000 / μL</li><li>- Créatininémie ≤ 1,5 LSN ou clairance de la créatinine &gt; 50 mL / min (MDRD)</li></ul> <p>10. Poids corporel &gt; 40 kg</p> <p>11. Tout autre traitement antitumoral antérieur, y compris chimiothérapie, chimio-embolisation, thérapie ciblée (dont anti-angiogéniques) et/ou radiothérapie, doit être interrompu au moins 2 semaines avant l'inclusion et au moins 3 semaines avant le début du traitement.</p> <p>12. Espérance de vie ≥ 3 mois,</p> <p>13. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant le premier traitement. Les femmes en âge de procréer et les hommes qui sont sexuellement actifs avec des partenaires en âge de procréer doivent accepter et s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception (taux de grossesse &lt;1% par an) ; les femmes en âge de procréer seront informées de l'obligation de maintenir une contraception pendant une période de 180 jours après la dernière dose de durvalumab et de tremelimumab ou 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie ou 6 mois après la dernière dose de paclitaxel. Les hommes qui sont sexuellement actifs avec des partenaires en âge de procréer devront suivre une contraception et s'abstenir de don de sperme pendant 180 jours après la dernière dose de durvalumab et de tremelimumab ou 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie ou 6 mois après la dernière dose de paclitaxel.</p> <p>14. Inscription dans un système national de soins de santé (Dispositif PUMA inclus).</p> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Histologie mixte (hépatocholangiocarcinome),</li><li>2. Tumeur étendue envahissant massivement les deux lobes hépatiques</li><li>3. Ictère obstructif (bilirubine &gt; 1,5 LSN) sans drainage biliaire adéquat,</li></ol>
--	---

	<p>4. Toute toxicité non résolue NCI CTCAE de Grade <math>\geq 2</math> d'un traitement antitumoral antérieur (y compris la neuropathie périphérique) à l'exception de l'alopécie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion,</p> <p>5. Patient transplanté d'organe,</p> <p>6. Traitement par stéroïde systémique (dose journalière &gt; 10 mg de prednisone ou équivalent), quel que soit la durée de cette corticothérapie</p> <p>7. Tuberculose active, infection par le VHB, le VHC ou le VIH</p> <p>Remarque : Les patients ayant une infection ancienne ou résolue par le VHB (définie comme ayant un antigène HBs négatif et un anticorps anti-HBc positif) sont éligibles.</p> <p>Remarque : Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la PCR pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC est négative.</p> <p>8. Diagnostic de toute autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaire ou épidermoïde, ou du carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus, traités de façon adéquate,</p> <p>9. Traitement antérieur par un taxane ou tout ICI y compris les anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti-CTLA-4,</p> <p>10. Métastases actives du système nerveux central connues et/ou méningite carcinomateuse ; les patients atteints de métastases cérébrales traitées précédemment peuvent participer à condition qu'ils soient stables (sans preuve de progression par imagerie pendant au moins 4 semaines avant la première dose de traitement et en l'absence de symptômes neurologiques), sans nouvelle lésion ou majoration des lésions connues, et sans utilisation de stéroïdes à une dose &gt; 10 mg / jour de prednisone ou équivalent pendant au moins 14 jours avant l'initiation du traitement de l'essai,</p> <p>11. Épanchement pleural non contrôlé ou ascite évolutive,</p> <p>12. Affections auto-immunes ou inflammatoires documentées ou préexistantes, y compris maladie intestinale inflammatoire [par exemple colite ou maladie de Crohn], diverticulite [à l'exception de diverticulose], lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, syndrome de Wegener, granulomatose avec polyangéite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc., ayant nécessité un traitement systémique (c'est-à-dire avec l'utilisation de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs),</p> <p>Remarque : Les patients atteints de vitiligo, d'alopécie ou de toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique font exception à ce critère.</p> <p>Remarque : Les antécédents d'hypothyroïdie auto-immune contrôlée par une dose stable d'hormone thyroïdienne de substitution peuvent être éligibles.</p>
--	--

	<p>Remarque : Le diabète de type 1 contrôlé peut être éligible.</p> <p>13. Maladie intercurrente non contrôlée, y compris mais sans s'y limiter, infection active, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension incontrôlée, angor instable, arythmie cardiaque, maladie pulmonaire interstitielle, troubles gastro-intestinaux chroniques graves associés à une diarrhée, ou maladie psychiatrique/situations sociales pouvant limiter l'observance aux exigences de l'étude, qui augmenter considérablement le risque d'EI ou compromettre la capacité du patient à donner son consentement éclairé par écrit,</p> <p>14. Administration d'un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude,</p> <p>15. Allergie ou hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'un des médicaments à l'étude ou à l'un des excipients du médicament à l'étude (taxane, durvalumab ou tremelimumab),</p> <p>16. Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque <math>\geq 470</math> ms en utilisant la formule de Fridericia (QTcF),</p> <p>17. Présence d'un antécédent ou d'une condition actuelle, d'une thérapie ou d'une anomalie de laboratoire susceptibles de fausser les résultats de l'essai ou pouvant interférer avec la participation du patient durant la durée de l'essai, ou n'étant pas dans l'intérêt du participant selon l'investigateur.</p> <p>18. Traitement par radiothérapie sur plus de 30% de la moelle osseuse ou représentant un large champ de radiation dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude,</p> <p>19. Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par l'investigateur) dans les 28 jours précédant la première dose du produit expérimental Remarque : La chirurgie locale des lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.</p> <p>20. Grossesse / allaitement,</p> <p>21. Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.</p>
--	---

<p><b>STRATEGIES DE TRAITEMENT</b></p>	<p><u>Bras A</u> : durvalumab plus tremelimumab</p> <p><u>Bras B</u> : durvalumab plus tremelimumab plus paclitaxel</p> <p>Un cycle équivaut à 4 semaines (J1 = J28).</p> <p><b>Durvalumab</b> : 1 500 mg par perfusion IV à J1, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou retrait du consentement.</p> <p><b>Tremelimumab</b> : 75 mg par perfusion intraveineuse à J1 pendant les 4 premiers cycles.</p> <p><b>Paclitaxel</b> : 80 mg / m<sup>2</sup>, chaque semaine pendant 3 semaines (J1-J8-J15), par perfusion intraveineuse, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou retrait du consentement (au moins 6 cycles, à la discrétion de l'investigateur).</p>
<p><b>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</b></p>	<p><b>Cette étude comprendra des études translationnelles visant à accroître les connaissances sur les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du durvalumab/tremelimumab. Seront notamment étudiés les infiltrats lymphocytaires (CD8) et l'expression de PD-L1 par la tumeur en immunohistochimie.</b></p> <p><b>Tissus tumoraux</b> : biopsie FFPE initiale (=100% des patients) et re-biopsie avant le début du traitement (consentement spécifique, estimation 50% des patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunohistochimie CD8 (lymphocytes cytotoxiques) et PD-L1.</li> </ul> <p><b>Sang</b> : à l'inclusion, M2, M4, M8, M12, M18, M24 et fin de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage sérique de la CRP (substitut du sang pour IL6), de la LDH (substitut de l'acide lactique) et ratio neutrophiles / lymphocytes.</li> </ul> <p>Banking du plasma, du sérum et PBMC (volume total : 48 mL) pour analyses ultérieures à la baseline, M2 et à progression / fin de l'étude.</p>
<p><b>STATISTIQUES</b></p>	<p>Étude de phase II à deux bras, randomisée 1 :1, en ouvert, non comparative, en deux étapes.</p> <p>L'objectif est de démontrer que la SSP à 4 mois est clairement au-dessus d'un taux faible (27%) qui ne serait pas satisfaisant. L'intention est de vérifier que le durvalumab plus tremelimumab seul (bras A) ou en association avec le paclitaxel (bras B) peut amener la SSP à 4 mois nettement au-dessus de ce taux faible de 27%.</p> <p>Dans les deux bras expérimentaux, les hypothèses suivantes seront considérées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H0 (nulle) : un taux de SSP à 4 mois de 27%</li> <li>- H1 (alternative) : un taux de SSP à 4 mois de 50% (en faveur d'une poursuite de l'évaluation dans un essai comparatif de phase III).</li> </ul>

Selon un design en deux étapes de Fleming avec un risque d'erreur de type I unilatéral de 2,5% et une puissance de 90%, 46 patients dans chacun des deux bras expérimentaux devront être randomisés afin de tester les hypothèses précédentes.

Considérant que les deux bras sont expérimentaux, l'erreur globale de type I unilatérale appliquée dans l'étude de phase II est de 5%.

Les hypothèses concernant un taux inintéressant de 27% sont basées sur la SSP observée chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé traités par chimiothérapie de deuxième ligne. Le taux de SSP prévu à 4 mois de 50% serait considéré cliniquement significatif.

*Étape 1 :*

Dans chacun des deux bras, après le recrutement des 25 premiers patients avec un suivi de 4 mois depuis la randomisation :

- Si 7 ou moins de 7 patients sont vivants et sans progression à 4 mois (28.0%), le traitement pourrait être déclaré inintéressant. Aucun autre patient supplémentaire ne sera inclus dans ce bras.
- Si 8 to 13 patients sont vivants et sans progression à 4 mois, 21 patients supplémentaires seront inclus dans le bras ;
- Si 14 ou plus de 14 patients sont vivants et sans progression à 4 mois (56.0%), le traitement pourrait être déclaré intéressant pour une évaluation ultérieure de phase III, mais nous poursuivons les inclusions avec 21 patients supplémentaires dans le bras considéré.

La probabilité de conclure à la futilité à la fin de l'étape 1 alors que  $p = 50,0\%$  est  $\beta_1 = 2.2\%$  dans chaque bras. La probabilité de conclure à l'efficacité à la fin de l'étape 1 alors que  $p = 27,0\%$  est  $\alpha_1 = 0,2\%$  dans chaque bras.

Cette analyse intermédiaire est prévue pour rechercher des données précoces d'efficacité et de sécurité.

*Étape 2 :*

Dans chacun des deux bras, après le recrutement de 46 patients avec un suivi de 4 mois à partir de la randomisation :

- si 18 ou moins de 18 patients sont vivants et sans progression à 4 mois ( $\leq 39,1\%$ ), le traitement sera déclaré inintéressant,
- si 19 ou plus de 19 patients sont vivants et sans progression à 4 mois ( $\geq 41,3\%$ ), le traitement sera considéré comme intéressant pour une évaluation ultérieure dans un essai de phase III.

La probabilité de conclure à la futilité à la fin de l'étape 2 alors que  $p = 50,0\%$  est  $\beta_2 = 7.6\%$  (soit une puissance = 92.4%) dans chaque bras.

	<p>La probabilité globale de conclure à la futilité à la fin du stade 2 alors que <math>p = 50,0\%</math> est <math>\beta_{cum} = 9,7\%</math> (c.-à-d. Puissance = 90,3%)</p> <p>La probabilité de conclure à l'efficacité à la fin de l'étape 2 alors que <math>p = 27,0\%</math> est <math>\alpha_2 = 2,5\%</math> dans chaque bras.</p> <p>Afin de prendre en compte un taux estimé de 10% de patients non évaluables ou perdus de vue à 4 mois, il sera nécessaire d'inclure 51 patients dans chaque bras expérimental. <b>Par conséquent, le nombre total de patients à inclure est de 102 patients (N = 51 * 2).</b></p> <p>Etant donné que le profil de tolérance de l'association durvalumab plus tremelimumab avec ou sans paclitaxel n'a pas été évalué spécifiquement chez les patients atteints de cancer des voies biliaires avancé, le recrutement sera suspendu après l'inclusion du 10<sup>ème</sup> patient dans le bras B afin d'évaluer les données de tolérance des deux premiers cycles de traitement. Les résultats seront communiqués à l'ANSM lors d'un amendement substantiel.</p> <p>Parallèlement, une surveillance semi-continue de la toxicité à l'aide de la limite de Pocock sera effectuée (probabilité d'arrêt précoce : 0,05, taux de toxicité dose-limitante ciblée [DLT] : 0,20). Le recrutement des patients sera arrêté à la fin de l'étape 1 si 11 patients ou plus, sur les 25 patients inclus avec un suivi de 4 mois, présentent une toxicité limitante.</p> <p><b>La randomisation utilisant la procédure de minimisation sera stratifiée sur les paramètres suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre,</li> <li>- Localisation de la tumeur primitive (intra-hépatique / extra-hépatique / vésicule biliaire),</li> <li>- Type de chimiothérapie de première ligne (à base de 5-FU vs à base de gemcitabine),</li> <li>- Thérapie ciblée antérieure (oui vs non),</li> <li>- Et meilleure réponse à la chimiothérapie de première ligne (maladie stable ou réponse objective vs progression).</li> </ul>
<p><b>DATES PREVISIONNELLES DE L'ETUDE</b></p>	<p>Inclusions mensuelles attendues : 6 patients</p> <p>Durée d'inclusion estimée : 18 mois</p> <p>Durée de participation estimée par patient : 12 mois (suivi minimum : 4 mois)</p> <p>Durée totale estimée de l'essai : 30 mois</p>

**CALENDRIER DE L'ETUDE**

	Visite de sélection g (Jour -21/-7)	Visite Inclusion (Jour -7/1)	Cycle 1 (jour 1)	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle n	Fin de traitement	Visite dans les 28 jours après la dernière administration	Fin d'étude
Traitement expérimental <sup>a</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X			
Consentement éclairé		X											
Critères d'inclusion/exclusion	X <sup>b</sup>												
Randomisation		X											
Histoire de la maladie	X												
Antécédents/démographie, activités professionnelles présentes et passées, exposition tabac	X												
Symptômes	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	
Examen physique <sup>c</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	
Traitements concomittants	X		X-----X										X
Evènements indésirables		X	X-----X										X
Prélèvements biologiques <sup>d</sup>		X <sup>e</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Test sanguin de grossesse		X <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>	(X) <sup>f</sup>
ECG		X <sup>g</sup>											
Questionnaires EORTC-QLQ-C30 et QLQ-BIL21		X	Toutes les 8 semaines ± 1 semaine								X		
CA19-9	X <sup>h</sup>		Toutes les 8 semaines ± 1 semaine								X		
Scanner TAP	X <sup>h</sup>		Toutes les 8 semaines ± 1 semaine								X		
Recherche translationnelle : prélèvements biologiques optionnels		X	Toutes les 8 semaines ± 1 semaine								X		
Recherche translationnelle : biopsies tumorales optionnelles		X											

- a: selon le bras d'étude
- b: les patients doivent remplir tous les critères d'inclusion
- c: y compris le poids, la taille, l'IMC, l'ECOG-PS, la fréquence cardiaque et la pression artérielle
- d: avant chaque cycle (J1) numération globulaire (hémoglobine, plaquettes, Globules blancs, neutrophiles, lymphocytes) incluant neutrophiles et lymphocytes, CRP, LDH, ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, bilirubine, lipase, Ca, Mg, Na, K, Cl, bicarbonate, taux d'urée sérique, créatinine, glycémie à jeun, albumine, TSH avec T4 et T3 libres, troponine pour les 4 premiers cycles et avant chaque administration du paclitaxel (J8 et J15) : numération globulaire (hémoglobine, plaquettes, globules blancs, neutrophiles, lymphocytes), bilirubine, PAL, ASAT et ALAT)
- e: les prélèvements biologiques de la baseline doivent être effectués dans la semaine précédant la première dose de traitement
- f: chez les femmes en âge de procréer seulement, dans les 7 jours précédant la première dose de traitement, puis pour les cycles suivants dans les 72 heures précédant le traitement dans les bras expérimentaux
- g: ECG doit être effectué dans les 4 semaines avant la première dose de traitement
- h: CA19-9 et TAP-CT doivent être effectuées dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement
- i: total de 48 ml (biobanque)
- j: l'état de survie après le traitement sera recueilli lors des visites cliniques ou par téléphone tous les deux mois jusqu'à la date limite pour la mise à jour finale de la SG

## PLAN DE L'ETUDE

