

## **IMMUNO-BIL D18-1 - PRODIGE 57**

**Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du durvalumab associé à du tremelimumab par rapport au durvalumab associé à du tremelimumab et au paclitaxel, chez des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Interventionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

### **Objectif principal**

---

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.

### **Objectifs secondaires**

---

Évaluer la tolérance.

Évaluer la SG.

Évaluer le taux de réponse objective (RO).

Comparer les critères RECIST v1.1 et iRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale.

Évaluer la qualité de vie (QdV) liée à la santé.

Évaluer le score Q-TWIST (pondère le temps de vie passé sans symptômes ou toxicités).

Explorer des marqueurs prédictifs de la réponse.

### **Résumé / Schéma de l'étude**

---

**Bras A :** durvalumab plus tremelimumab.

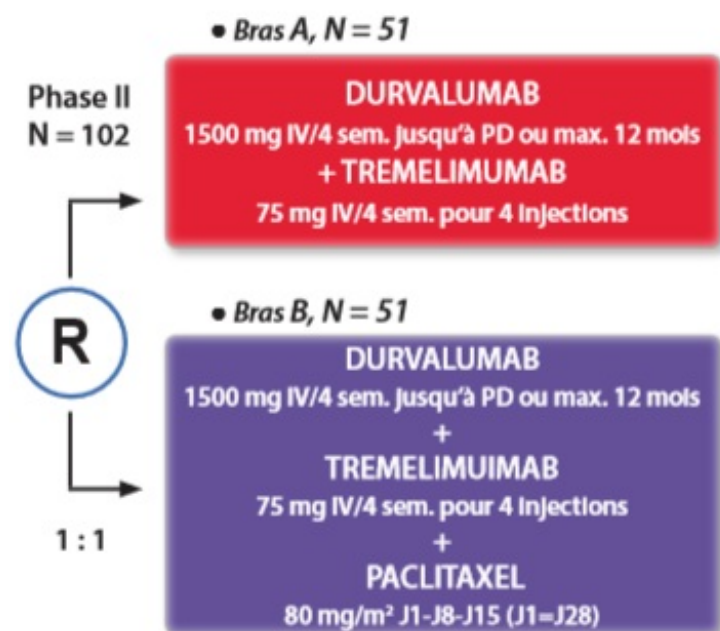
**Bras B :** durvalumab plus tremelimumab plus paclitaxel.

Un cycle équivaut à 4 semaines (J1 = J28).

Durvalumab : 1 500 mg par perfusion IV à J1, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou retrait du consentement.

Tremelimumab : 75 mg par perfusion intraveineuse à J1 pendant les 4 premiers cycles.

Paclitaxel : 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).



## Critères d'inclusion

- 1 Consentement éclairé signé et daté.
- 2 Cancer des voies biliaires prouvé histologiquement ou cytologiquement (CCA extra-hépatique, CCA intra-hépatique ou carcinome de la vésicule biliaire).
- 3 Échec (progression documentée ou toxicité) d'une thérapie antérieure à base de platine (cisplatine ou oxaliplatine) (par exemple, GEMCIS, GEMOX, FOLFIRINOX). 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.
- 4 Âge ≥ 18 ans.
- 5 Indice de performance(IP) ECOG 0-1.
- 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).
- 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 <3 semaines).
- 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.
- 9 Fonction adéquate des organes, définie comme suit :
  1. Sérum aspartate aminotransférase (ASAT) et sérum alanine aminotransférase (ALAT) < 3 x LSN.
  2. Bilirubine sérique totale < 1,5 LSN.
  3. Taux de prothrombine (TP) > 70%.
  4. Albumine sérique ≥ 28 g/L.
  5. Hémoglobine ≥ 9,0 g/dl.
  6. Nombre de leucocytes (GB) ≥ 3 000/μL.
  7. Nombre absolu de neutrophiles (CNA) ≥ 1 500/μL.
  8. Plaquettes ≥ 100 000/μL.
  9. Créatininémie ≤ 1,5 LSN ou clairance de la créatinine > 50 mL/min (MDRD).

- 10 Poids corporel > 40 kg.
- 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.
- 12 Espérance de vie  $\geq$  3 mois.
- 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 < 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.
- 14 Inscription dans un système national de soins de santé (Dispositif PUMA inclus).

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Histologie mixte (hépatocholangiocarcinome).
- 2 Tumeur étendue envahissant massivement les deux lobes hépatiques.
- 3 Ictère obstructif (bilirubine > 1,5 LSN) sans drainage biliaire adéquat.
- 4 Toute toxicité non résolue NCI CTCAE de Grade  $\geq$  2 d'un traitement antitumoral antérieur (y compris la neuropathie périphérique) à l'exception de l'alopecie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion.
- 5 Patient transplanté d'organe.
- 6 Traitement par stéroïde systémique (dose journalière > 10 mg de prednisone ou équivalent), quel que soit la durée de cette corticothérapie.
- 7 Tuberculose active, infection par le VHB, le VHC ou le VIH. 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. 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.
- 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 in situ du col de l'utérus, traités de façon adéquate.
- 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.
- 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 > 10 mg / jour de prednisone ou équivalent pendant au moins 14 jours avant l'initiation du traitement de l'essai.
- 11 Épanchement pleural non contrôlé ou ascite évolutive.
- 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). Remarque : Les patients atteints de vitiligo, d'alopecie ou de toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique font exception à ce critère. Remarque : Les antécédents d'hypothyroïdie auto-immune contrôlée par une dose stable d'hormone thyroïdienne de substitution peuvent être éligibles. Remarque : Le diabète de type 1 contrôlé peut être éligible.
- 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 pourraient augmenter considérablement le risque d'EI ou compromettre la capacité du patient à donner son consentement éclairé par écrit.

- 14 Administration d'un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude.
- 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).
- 16 Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque  $\geq 470$  ms en utilisant la formule de Fridericia (QTcF).
- 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.
- 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.
- 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.
- 20 Grossesse / allaitement.
- 21 Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Novembre 2018

Fin estimée des inclusions : Mai 2020

Nombre de patients à inclure : 102

## Informations complémentaires

---

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.

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Laetitia DAHAN  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Cindy NEUZILLET

Institut Curie

**Email :** [cindy.neuzillet@curie.fr](mailto:cindy.neuzillet@curie.fr)

## **Promoteur(s)**

---

### **Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR)**

*Dernière mise à jour le 11 juin 2019*

---

**< PRÉCÉDENT**

**^  
RETOUR AUX RÉSULTATS**

**SUIVANT >**