

SYNOPSIS

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numéro de code promoteur : UC-GMP-2201 - PRODIGE 78	
Version (Numéro & date) : 2.0 (EU) – 19 janvier 2024	
Titre de l'essai : Thérapie d'entretien ciblée versus traitement standard dans le cancer biliaire avancé : un essai de phase 3 international, randomisé, contrôlé, en ouvert	
Phase : 3	
Titre vulgarisé de l'essai : Médecine personnalisée pour les patients atteints d'un cancer biliaire avancé	
Titre abrégé : SAFIR-ABC10 Precision Medicine	
Investigateur coordinateur : <ul style="list-style-type: none">• Dr David Malka – Institut Mutualiste Montsouris	
Investigateurs co-coordinateurs : <ul style="list-style-type: none">• Prof. Julien Edeline - Centre Eugène Marquis• Dr Ivan Borbath - Cliniques Universitaires Saint-Luc / Université catholique de Louvain• Prof. John Bridgewater - UCL Cancer Institute	
Nombre de centres (estimation) : Belgique : 4 France : 35 Royaume Uni : 15	Nombre de patients : <ul style="list-style-type: none">• Phase de sélection : 800• Randomisés : 159

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
Nom de l'organisme :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
Personne à contacter :	Marta Jimenez Responsable de Programmes – Groupe Médecine Personnalisée R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 44 23 55 58 email: m-jimenez@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
Indication : Cancer biliaire avancé (ABC – <i>Advanced biliary cancer</i>)
Description de l'essai / design : Il s'agit d'un essai de phase 3, multicentrique, randomisé et ouvert visant à évaluer si l'introduction de la thérapie moléculaire ciblée (MTT) en entretien après 4 cycles de traitement systémique standard de première ligne (1L-SoC) est supérieure à la poursuite du traitement systémique 1L-SoC chez des patients atteints d'ABC. L'essai est composé de deux phases : (i) une phase de sélection initiale pour identifier une population de patients appropriée, et (ii) un essai comparatif randomisé.
Phase de sélection

L'objectif de la phase de sélection est d'identifier une population cliniquement appropriée, d'obtenir un profil moléculaire de la tumeur du patient, de collecter des données démographiques concernant le patient et les caractéristiques de la maladie et d'obtenir des échantillons de sang et de tumeur avant le début du traitement pour une recherche translationnelle ultérieure.

On estime que 800 patients devront être inclus dans la phase de sélection afin d'obtenir le nombre de patients requis pour l'essai randomisé.

Les patients doivent être inscrits dans la phase de sélection de l'essai avant de commencer un traitement systémique 1L-SoC. La sélection au cours du premier cycle (21 jours) de traitement sera tolérée (par exemple, lorsque les patients sont adressés par un centre non participant). Cependant, les patients qui ont commencé le cycle 2 ne sont pas éligibles pour la phase de sélection.

Après avoir fourni un consentement écrit et éclairé, l'éligibilité du patient sera confirmée à partir du dossier médical et des examens effectués dans le cadre de soins standard pour la gestion de l'ABC. La disponibilité d'un échantillon de biopsie de tissu tumoral primaire ou métastatique, congelé ou fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE), sera vérifiée à l'entrée de l'étude. Si du matériel archivé approprié n'est pas disponible, une nouvelle biopsie doit être effectuée afin d'obtenir du matériel pour le profilage génétique. Des échantillons de sang et de tissus seront également prélevés pour des objectifs de recherche translationnelle pendant la période d'inscription.

Après l'inclusion, les patients commenceront (ou continueront) un traitement systémique 1L-SoC et devront être suivis comme recommandé par la pratique locale.

A noter : Pendant la phase de sélection, le traitement 1L-SoC n'est pas considéré comme faisant partie du protocole SAFIR-ABC10. Les traitements doivent être administrés et les examens nécessaires pour surveiller la réponse des patients doivent être effectués conformément aux pratiques standard du site d'investigation et aux instructions d'utilisation du fabricant.

Un profil génétique tumoral sera obtenu à partir d'échantillons d'ADN et d'ARN dérivés extraits des tissus tumoraux par séquençage de nouvelle génération (séquençage de panel ciblé ou d'exome entier, selon les procédures spécifiques au pays). En France et au Royaume-Uni, le profilage génétique tumoral est proposé à tous les patients présentant un ABC dans le cadre du système de santé national (Plan France Médecine Génomique 2025 [PFMG2025] en France, et North Thames NHS Genomic Laboratory hub au Royaume-Uni). Pour ces patients, le consentement éclairé inclura le consentement à l'accès aux résultats du profilage moléculaire. Dans d'autres pays, les patients seront invités à consentir au profilage génomique tumoral effectué dans le cadre de l'essai clinique.

De plus, un profil génétique sera obtenu pour tous les patients à partir d'ADN tumoral circulant (ctDNA) isolé à partir d'échantillons sanguins, à l'aide du test Guardant360 (Guardant Health).

Les résultats doivent être transmis au Molecular Tumor Board (MTB) de l'essai avant le début du cycle 4 du 1L-SoC. Le MTB déterminera si le patient présente une altération moléculaire cible pour un ou plusieurs des MTT de l'essai.

Essai randomisé

Les patients dont la maladie est contrôlée (réponse complète ou partielle, ou maladie stable, selon l'avis de l'investigateur) après 4 cycles de 1L-SoC, qui n'ont pas de toxicité significative, et dont la tumeur abrite une altération moléculaire cible, seront invités à participer à la phase randomisée de l'essai dans laquelle 159 patients éligibles seront randomisés (2:1) pour recevoir soit :

- **Bras expérimental** : traitement d'entretien avec un MTT correspondant à l'anomalie détectée, tel que déterminé par le MTB
- **Bras de contrôle** : Poursuite du 1L-SoC

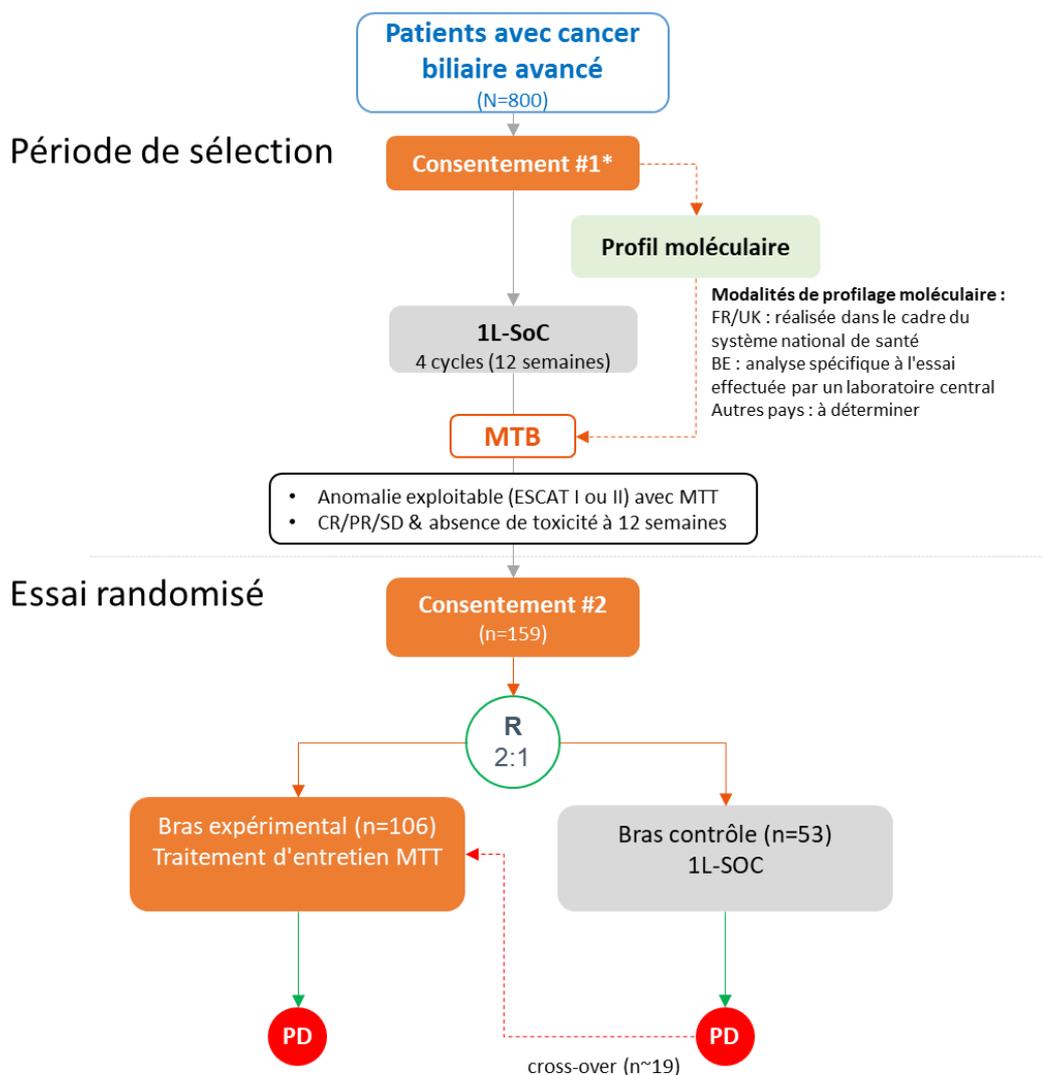
La participation des patients à l'essai randomisé est divisée en cinq parties : une phase de sélection initiale (« baseline »), une phase de traitement, une visite de fin de traitement, une phase de traitement croisé (bras de contrôle uniquement) et une phase de suivi à long terme.

Baseline

Les patients seront invités à fournir un consentement écrit et éclairé spécifique pour participer à l'essai randomisé (Consentement #2). Ils entreront dans la période de baseline (max. 28 jours avant la randomisation) au cours de laquelle tous les examens nécessaires pour évaluer leur éligibilité seront effectués, y compris la collecte de données démographiques, l'évaluation de la tumeur (selon la version 1.1 des critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST v1.1]), et les évaluations cliniques et de laboratoire.

Des échantillons de sang seront également prélevés avant la randomisation pour la recherche translationnelle.

A noter : Les patients qui participent à la phase de sélection, mais qui ne sont pas éligibles ou qui ne souhaitent pas participer à l'essai randomisé seront invités à fournir un échantillon de sang supplémentaire pour la recherche translationnelle au Jour 1 du 5^{ème} Cycle de leur traitement 1L-SoC et /ou à la progression de leur maladie. Ces patients continueront d'être suivis pendant au moins 12 mois à compter de la date du consentement initial. Pendant ce temps, des informations seront collectées concernant la date de première progression, le traitement antinéoplasique ultérieur, la deuxième progression et le statut de survie.



*Pour la France et le Royaume-Uni le consentement éclairé inclura l'accès aux résultats du profilage moléculaire. Dans d'autres pays, les patients seront invités à consentir au profilage génomique tumoral proposé par un programme local/institutionnel préexistant, ou réalisé dans le cadre de l'essai clinique.

Figure 1: Schéma de l'essai

1L-SoC: traitement standard de première ligne; BE: Belgique; CR: Réponse complète; ESCAT: ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; FR: France; MTT: Molecular targeted therapy; PD : Progression de la maladie ; PR: Réponse partielle; SD: maladie stable; UK: Royaume Uni;

Traitement

Les patients randomisés dans le bras expérimental recevront le MTT selon le schéma décrit dans la section D ci-dessous. Les personnes randomisées dans le bras contrôle continueront de recevoir le 1L-SoC conformément aux pratiques locales.

A noter : *Pour éviter l'interruption du traitement du patient, le traitement de l'essai (MTT ou poursuite du 1L-SoC) doit être initié entre 21 et 28 jours après le Jour 1 du 4^{ème} Cycle du 1L-SoC.*

Au cours de leur traitement, tous les patients seront invités à se rendre à des visites cliniques régulières pour effectuer des évaluations selon le calendrier indiqué dans le tableau récapitulatif ci-dessous. La réponse au traitement sera évaluée selon RECIST v1.1 par des examens radiologiques effectués tous les 63 (± 7) jours.

Les patients dans le bras contrôle (1L-SoC) arrêteront le traitement avec cisplatine et gemcitabine après un maximum de 4 cycles post-randomisation (c'est-à-dire 8 cycles au total), comme établi par le régime CISGEM standard. Si applicable, le traitement avec le durvalumab sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (RECIST v1.1).

Les patients du bras expérimental (MTT) seront traités jusqu'à la progression de la maladie (RECIST v1.1).

Le traitement peut également être arrêté prématurément à l'initiative du patient ou de l'investigateur pour toute raison qui serait bénéfique pour le patient

Fin de traitement

Une visite de fin de traitement sera effectuée dans les 30 (± 3) jours suivant l'arrêt du traitement à l'étude (ou avant l'initiation d'un nouveau traitement), quel que soit le bras de traitement et le motif de l'arrêt.

A noter : *Les patients ne doivent pas initier un nouveau traitement antinéoplasique à moins qu'ils ne présentent une progression de la maladie. Les patients du bras contrôle ne doivent pas se voir proposer d'autre traitement d'entretien pré-progression après la fin du traitement 1L-SoC.*

Phase de traitement croisé (bras contrôle uniquement)

Suite à la progression de la maladie, les patients randomisés dans le bras contrôle qui ont progressé pendant ou après le traitement 1L-SoC et qui répondent aux critères secondaires spécifiques seront autorisés à passer au traitement de seconde ligne (2L) avec un MTT approprié tel que déterminé par le MTB.

Ces patients suivront le même calendrier de visites et d'évaluations que les patients qui reçoivent le MTT dans le bras expérimental, y compris une deuxième visite de fin de traitement. Après l'arrêt du MTT, les patients seront soumis aux mêmes conditions de suivi que ceux du bras expérimental, ou qui n'ont pas reçu le traitement croisé.

Suivi à long terme

Après la visite de fin de traitement, les patients entreront dans la période de suivi à long-terme et seront suivis pendant au moins 12 mois à compter de la date de fin de traitement. Pendant cette période, des informations seront collectées tous les 84 (± 14) jours concernant les traitements antinéoplasiques ultérieurs, la deuxième progression, le statut vital et le suivi des EI en cours et/ou des nouveaux EI liés au produit médical expérimental.

Les patients qui ont interrompu le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie (par exemple, en raison d'une toxicité, d'une décision du patient ou de l'investigateur) continueront d'être évalués par une imagerie radiologique conformément au calendrier du protocole, jusqu'à la progression de la maladie, l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique, ou le décès.

Objectif principal

Évaluer si le traitement d'entretien avec des MTT pour des cibles "exploitables" après 4 cycles de 1L-SoC est supérieur à la poursuite de 1L-SoC en termes de survie sans progression (PFS – *progression-free survival*).

Objectifs secondaires

- Evaluer l'efficacité de :
 - Oncologie de précision vs 1L-SoC chez les patients ABC présentant des altérations moléculaires tumorales « établies »
 - Chaque MTT (ou combinaison de MTT)
- Évaluer la faisabilité du profilage moléculaire dans un essai académique multinational
- Comparer la qualité de vie des patients traités avec des MTT vs le 1L-SoC
- Évaluer la sécurité des thérapies ciblées
- Etudier la valeur pronostique des altérations moléculaires, quelle que soit la randomisation

Objectifs translationnels

- Identifier biomarqueurs associés au pronostic de la maladie et à la réponse aux thérapies ciblées
- Explorer l'association entre les co-altérations moléculaires émergentes (en cours de traitement) et la résistance acquise au traitement

Critères d'éligibilité

Phase de sélection

Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les patients doivent répondre à tous les critères suivants :

1. Signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai (Consentement #1)
***A noter :** Si le patient est physiquement incapable de fournir son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer le consentement du patient par écrit.*
2. Cholangiocarcinome intrahépatique ou périhilaire/distal ou carcinome de la vésicule biliaire histologiquement prouvé (carcinome ampullaire exclu)
3. Maladie *de novo* ou récurrente, localement avancée (non-résécable) ou métastatique
4. Disponibilité d'un échantillon archivé de tissu tumoral primaire ou métastatique (congelé ou FFPE) ou capable de subir une biopsie pour obtenir un échantillon de tissu malin
5. Âgé ≥ 18 ans
6. Statut de performance ECOG de 0 ou 1
7. Espérance de vie estimée > 3 mois
8. Candidat à la thérapie 1L-SoC ou dont le 1^{ier} cycle de thérapie 1L-SoC a été initié
9. Affilié à un système de sécurité sociale ou en possession d'une assurance maladie privée équivalente (conformément aux conditions du pays).

Critères de non-inclusion

La présence de l'un des éléments suivants exclura un patient de l'essai :

1. Contre-indication au 1L-SoC
2. Patients candidats à une thérapie locorégionale
3. Contre-indication à la biopsie tumorale en l'absence d'échantillon de tissu tumoral archivé
4. Chimiothérapie palliative antérieure. Capécitabine adjuvante autorisée si terminée ≥ 183 jours avant l'entrée dans l'étude
5. Avoir déjà reçu plus d'1 cycle de thérapie 1L-SoC
6. Traitement antérieur avec l'un des MTT étudiés dans SAFIR-ABC10
7. Tumeur maligne concomitante (autres qu'ABC), à l'exception des carcinomes *in situ* du col de l'utérus et des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, correctement traités. Les survivants du cancer, qui ont suivi un traitement potentiellement curatif pour une tumeur maligne antérieure, et qui n'ont aucun signe de cette maladie depuis 5 ans ou plus, et qui sont considérés comme présentant un risque négligeable de récurrence, sont éligibles pour l'essai
8. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, rend indésirable la participation du sujet à l'essai ou qui compromettrait le respect du protocole
9. Femmes enceintes ou qui allaitent
10. Patients refusant ou incapables de se conformer au suivi médical requis par l'essai pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques
11. Personnes privées de liberté ou placées sous tutelle/curatelle ou en garde à vue

Essai randomisé

Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les patients doivent répondre à tous les critères suivants :

1. Signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai (Consentement #2)
A noter : *Si le patient est physiquement incapable de fournir son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer le consentement du patient par écrit.*
2. Profil moléculaire montrant que la tumeur abrite au moins une altération moléculaire ciblée par un des MTT dans le portefeuille de l'étude (tel que déterminé par le MTB)
3. Maladie contrôlée (stable ou répondeur) après 4 cycles de 1L-SoC, par rapport à une évaluation de la maladie faite avant le traitement, telle qu'évaluée par l'investigateur
4. Statut de performance ECOG de 0 ou 1
5. Présence d'au moins une lésion évaluable selon RECIST v1.1, ou réponse complète (CR) à 4 Cycles de 1L-SoC.
6. Fonction adéquate de la moelle osseuse : numération absolue des neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 9 g/dL
7. Fonction hépatique adéquate : taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) (taux de bilirubine totale ≤ 3.0 LSN si le patient présente un syndrome de Gilbert documenté), et taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ LSN (ASAT et ALAT $\leq 5 \times$ LSN en cas d'atteinte hépatique tumorale documentée)
8. Fonction rénale adéquate : clairance estimée de la créatinine ≥ 60 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault

9. Fonction cardiaque adéquate : fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 50\%$ à la baseline, déterminée soit par échocardiogramme, soit par acquisition multiple (MUGA).
10. Drainage biliaire adéquat, sans signe d'infection en cours
11. Les hommes, et les femmes en âge de procréer, doivent accepter d'utiliser une contraception adéquate pendant la durée de leur participation à l'essai et selon les recommandations après la fin du traitement de l'étude. Les hommes doivent également accepter de ne pas donner de sperme et les femmes doivent accepter de ne pas donner d'ovocytes pendant la période spécifiée.
12. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif effectué dans les 3 jours précédant la date de randomisation
13. Volonté et capacité de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris aux visites programmées, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et à d'autres procédures de l'étude
14. Affilié à un système de sécurité sociale ou en possession d'une assurance maladie privée équivalente (conformément aux conditions du pays).

Critères de non-inclusion

La présence de l'un des éléments suivants exclura un patient de l'essai :

1. Progression de la maladie survenant à tout moment avant la randomisation, ou toxicité ayant conduit à l'arrêt de la chimiothérapie 1L-SoC avant que 4 cycles complets aient été délivrés
2. Toxicités du 1L-SoC non résolues au grade ≤ 1 (selon la version 5.0 du National Cancer Institute - Common terminology criteria for adverse events [NCI-CTCAE v5.0]) avant la randomisation, à l'exception de l'alopécie
3. Contre-indication ou hypersensibilité connue au MTT pour l'altération moléculaire constatée chez le patient, ou tout composant de sa formulation
A noter : *Pour les patients présentant plusieurs altérations cibles, la contre-indication à un MTT ne justifiera pas l'exclusion du patient s'il peut recevoir le MTT pour une autre cible.*
4. Cancers avec instabilité microsatellite élevée (MSI-H) ou déficience de réparation des mésappariements (dMMR)
5. Chirurgie majeure dans les 4 semaines suivant la randomisation
6. Radiothérapie dans les 7 jours suivant la randomisation
7. Métastases du système nerveux central (SNC) non traitées, métastases symptomatiques du SNC ou radiothérapie pour les métastases du SNC dans les 4 semaines suivant le début du traitement à l'étude. Les métastases cérébrales stables et traitées sont autorisées (définies comme des sujets qui ne prennent plus de stéroïdes et antiépileptiques et qui sont neurologiquement stables sans signe de progression radiologique pendant au moins 4 semaines au moment du dépistage).
8. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (infarctus aigu du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive traitée [2 ou plus sur l'échelle de classification fonctionnelle de la New York Heart Association], événements thromboemboliques ou

cérébrovasculaires récents [dans les 12 semaines, sauf s'ils sont liés à un cathéter à demeure], syndrome du QT prolongé connu).

9. Pathologies cardiorespiratoires où l'hyperhydratation est contre-indiquée.
10. Manifestation d'acouphènes et/ou de perte auditive depuis le début du traitement par cisplatine.
11. Maladie leptoméningée connue. Si une maladie leptoméningée a été rapportée par imagerie sur l'IRM de baseline, mais n'est pas suspectée cliniquement par l'investigateur, le sujet doit être exempt de symptôme neurologique.
12. Tumeur maligne concomitante (autre qu'ABC), à l'exception d'un carcinome *in situ* du col de l'utérus et d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, correctement traités. Les survivants du cancer, qui ont suivi un traitement potentiellement curatif pour une tumeur maligne antérieure, et qui n'ont aucun signe de cette maladie depuis 5 ans ou plus et qui sont considérés comme présentant un risque négligeable de récurrence, sont éligibles pour l'essai
13. Traitement concomitant par la phénytoïne à usage prophylactique lorsque celui-ci ne peut pas être remplacé par un autre traitement
14. Infection active connue au virus de l'hépatite B ou au virus de l'hépatite C ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise connu
15. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, rend indésirable la participation du sujet à l'essai ou qui compromettrait le respect du protocole
16. Femmes enceintes ou allaitantes
17. Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude. La participation à un essai observationnel est acceptable
18. Patients refusant ou incapables de se conformer au suivi médical requis par l'essai pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques
19. Personnes privées de liberté ou placées sous tutelle/curatelle ou en garde à vue

Critères de non-inclusion supplémentaires applicables uniquement aux patients éligibles à des MTT spécifiques

Patients destinés à recevoir des thérapies orales :

1. Incapacité ou refus d'avalier des pilules
2. Antécédents de syndrome de malabsorption ou autre affection susceptible d'interférer avec l'absorption entérale. Par exemple, inflammation intestinale active (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse, etc...) nécessitant un traitement immunosuppresseur

Futibatinib

1. Antécédents et/ou signes actuelles de l'un des troubles suivants :
 - a. Altération de l'homéostasie calcium-phosphore non liée à la tumeur et considérée comme cliniquement significative par l'investigateur. La concentration de phosphate sanguin doit être \leq LSN lors de l'examen initial.
 - b. Minéralisation/calcification ectopique, y compris, mais sans s'y limiter, aux tissus mous, aux reins, à l'intestin ou au myocarde et aux poumons, considérée comme cliniquement significative par l'investigateur
 - c. Trouble rétinien ou cornéen confirmé par un examen rétinien/cornéen et considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur

2. Traitement concomitant avec des inhibiteurs forts du CYP3A/P-gp ou des inducteurs forts ou modérés du CYP3A/P-gp lorsque ceux-ci ne peuvent pas être remplacés par un autre traitement.

Ivosidenib

1. Patients ayant des antécédents de torsade de pointes
2. Traitement concomitant avec la digoxine lorsque celle-ci ne peut être substituée à un autre traitement
3. Patients avec un intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque (selon la formule de Fridericia) (QTcF) ≥ 450 msec ou d'autres facteurs qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'événements arythmiques (par exemple, insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome d'intervalle QT long).
4. Traitement concomitant par des inducteurs forts du CYP3A4 ou du dabigatran lorsque ceux-ci ne peuvent pas être remplacés par un autre traitement.
5. Traitement concomitant avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc ou des inhibiteurs modérés ou forts du CYP3A4 lorsque ceux-ci ne peuvent pas être remplacés par un autre traitement.
6. Antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire polymorphe.
7. Hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie lorsqu'elles ne peuvent être corrigées par une supplémentation

Zanidatamab

1. Traitement par anthracyclines dans les 90 jours précédant la première dose de zanidatamab et/ou charge totale à vie supérieure à 360 mg/m² d'Adriamycine[®] ou équivalent.
2. Utilisation de corticostéroïdes administrés à des doses équivalentes à > 15 mg par jour de prednisone dans les 2 semaines suivant la première dose de zanidatamab, sauf autorisation contraire de l'investigateur coordinateur. Les corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et/ou inhalés sont autorisés.
3. QTcF > 470 msec.
4. Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois précédant l'inclusion, taux de troponine compatibles avec un infarctus du myocarde ou maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'une arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, une hypertension non contrôlée ou tout antécédent d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
5. Pancréatite aiguë ou chronique non contrôlée ou maladie hépatique de Child-Pugh C.
6. Maladie pulmonaire infiltrante cliniquement significative non liée à des métastases pulmonaires
7. Antécédents d'hypersensibilité potentiellement mortelle aux anticorps monoclonaux ou aux protéines recombinantes

Neratinib & trastuzumab

1. Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
2. Co-administration avec les produits médicamenteux, qui sont de puissants inducteurs de l'isoforme CYP3A4/P-gp du cytochrome P450, tels que la carbamazépine, la phénytoïne (antiépileptiques), le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou la rifampicine (antimycobactérien)

3. Patients souffrant de dyspnée au repos en raison de complications d'une tumeur maligne avancée ou de comorbidités
4. Hypersensibilité aux protéines murines
5. Pneumopathie active dans les 90 jours suivant l'initiation du trastuzumab ou antécédents connus de maladie pulmonaire interstitielle

Encorafenib & binimetinib

1. Patients ayant des antécédents ou des signes actuels d'occlusion veineuse rétinienne ou de facteurs de risque d'occlusion veineuse rétinienne (par exemple, glaucome non contrôlé ou antécédents d'hyperviscosité ou de syndrome d'hypercoagulabilité)
2. Patients atteints de troubles neuromusculaires concomitants associés à un taux élevé de créatine phosphokinase (>LSN)
3. Patients présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie (c'est-à-dire potassium sérique, magnésium ou calcium < limite normale inférieure)
4. Patients avec un QTcF ≥ 450 msec pour les hommes ou ≥ 470 msec pour les femmes.
5. Utilisation actuelle ou prévue d'un inhibiteur puissant du CYP3A4

Passage du bras contrôle à la thérapie MTT

Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les patients doivent répondre à tous les critères suivants :

1. Maladie évolutive documentée pendant ou après l'arrêt du 1L-SoC
2. ECOG PS de 0 ou 1
3. Fonction adéquate de la moelle osseuse : Neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 9 g/dL
4. Fonction hépatique adéquate : taux de bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN sauf si le patient présente un syndrome de Gilbert documenté, et taux d'AST et d'ALT $\leq 2,5 \times$ LSN (ASAT et ALAT ≤ 5 LSN en cas de métastases hépatiques documentées)
5. Fonction rénale adéquate : clairance estimée de la créatinine ≥ 45 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault
6. L'obstruction des voies biliaires a été soulagée
7. Les hommes, et les femmes en âge de procréer, doivent accepter d'utiliser une contraception adéquate pendant la durée de leur participation à l'essai et selon les recommandations après la fin du traitement de l'étude. Les hommes doivent également accepter de ne pas donner de sperme et les femmes doivent accepter de ne pas donner d'ovocytes pendant la période spécifiée.
8. Les femmes en âge de procréer doit avoir un test de grossesse sérique négatif effectué dans les 3 jours avant le début du traitement ciblé

Critères de non-inclusion

La présence de l'un des éléments suivants exclura un patient du traitement par MTT :

1. Contre-indication au MTT pour l'altération moléculaire constatée chez le patient (y compris les critères d'exclusion supplémentaires spécifiques au MTT énumérés ci-dessus)
2. Hypersensibilité antérieure connue au MTT pour l'altération moléculaire trouvée chez le patient, ou à tout composant de leur formulation
3. Traitement avec tout agent antinéoplasique dans le cadre de l'entretien ou de la deuxième intention, après l'arrêt du 1L-SoC
4. Toxicités du 1L-SoC non résolues au grade ≤ 2 (NCI-CTCAE v5.0) avant le début du MTT à l'exception de l'alopécie
5. 1L-SoC interrompu > 6 semaines avant le début du traitement croisé MTT
6. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, rend indésirable la participation du sujet à l'essai ou qui compromettrait le respect du protocole
7. Femme enceinte ou allaitante

Critère d'évaluation principal

Survie sans progression définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première progression documentée de la maladie telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1, ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon la première éventualité. Les patients vivants et sans progression à la date butoir seront censurés à la dernière date d'évaluation.

A noter : Le RECIST sera modifié pour l'évaluation des patients ne présentant aucun signe de maladie (NED) lors de la randomisation (c'est-à-dire une réponse complète après 4 cycles de 1L-SoC). Pour ces patients, la progression sera définie comme l'apparition de nouvelles lésions.

Critères d'évaluation secondaires

- Survie globale (OS), définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants à la date limite seront censurés à la dernière date à laquelle le patient était connu comme étant en vie ou perdu de vue ou ayant retiré son consentement.
Pour étudier la valeur pronostique des altérations moléculaires, la survie globale sera également calculée à partir du début du 1L-SoC.
- Taux de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1. Le taux de réponse sera présenté comme la meilleure réponse obtenue par rapport à l'évaluation de la maladie effectuée lors de la randomisation.
- Délai jusqu'à l'échec du traitement, défini comme le temps écoulé entre le moment où le patient commence le traitement qui lui a été attribué et la date à laquelle un patient subit pour la première fois un événement d'échec du traitement. Seront considérés comme des événements d'échec du traitement : l'arrêt précoce du traitement (quelle qu'en soit la raison), la progression de la maladie, le décès, le début d'un nouveau traitement après avoir terminé le traitement prévu, le retrait de l'étude pour une raison quelconque ou la perte de vue du patient. Les patients qui n'ont pas d'événement d'échec de traitement signalé à la date limite seront censurés à la date à laquelle ils ont été revus vivants pour la dernière fois.
- Survie sans progression après la prochaine ligne de traitement (PFS2), définie comme le temps entre la randomisation et la date de la deuxième progression ou du décès, selon la première éventualité. Les patients vivants et sans deuxième progression à la date limite seront censurés à la dernière date d'évaluation.
- Durée de la réponse, définie comme le temps écoulé entre la première réponse partielle ou complète documentée (par rapport à la mesure initiale prise lors de la randomisation) jusqu'à la date de progression de la maladie, telle qu'évaluée par l'investigateur selon

RECIST v1.1, ou le décès, quelle qu'en soit la cause selon la première éventualité. Les patients vivants et n'ayant pas progressé au moment de l'analyse seront censurés lors de leur dernier bilan tumoral évaluable.

- Taux de contrôle de la maladie, défini comme la proportion de patients randomisés obtenant une CR, une PR, une maladie stable (SD)/NED telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1.
- Pourcentage de variation de la taille de la tumeur pendant le traitement en prenant les mesures lors de la randomisation comme référence.
- Faisabilité du dépistage moléculaire définie comme la proportion de patients ayant une proposition MTB disponible au moment de l'évaluation à 3 mois du traitement 1L-SoC.
- La qualité de vie liée à la santé sera évaluée à l'aide des questionnaires de qualité de vie du European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ C30 et QLQ-BIL21, et du questionnaire de la fondation EuroQol Research EQ-5D-5L.
- Le temps jusqu'à la détérioration définitive de la qualité de vie (TUDD), défini comme le temps entre la randomisation et la première observation d'une détérioration définitive du score EORTC QLQ-C30.
- La toxicité sera évaluée selon NCI-CTCAE v5.0.
- L'observance du traitement sera rapportée en prédefinisant les raisons des omissions de dose, des retards, des réductions et de l'arrêt précoce du traitement.

Critères d'évaluations translationnels

- Survie sans progression, OS et ORR dans des sous-groupes de patients selon la présence ou l'absence du biomarqueur putatif
- Analyse comparative des profils génétiques tumoraux et du microenvironnement tumoral dans des échantillons obtenus avant le traitement et après la progression de la maladie
- Profilage génétique longitudinal des échantillons de biopsie liquide

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Médicaments :

Nom (INN)	Nom commercial	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Futibatinib	NA	Comprimés 4 mg	PO	20 mg QD
Ivosidenib	TIBSOVO®	Comprimés 250 mg	PO	500 mg QD
Zanidatamab	NA	300 mg poudre pour concentré de solution pour infusion	IV	Pts < 70 kg: 1800 mg Q3W Pts ≥ 70 kg: 2400 mg Q3W
Trastuzumab	ZERCEPAC®	150 mg poudre pour concentré de solution pour infusion	IV	Dose de charge 8 mg/kg, Puis 6 mg/kg Q3W (Combiné avec neratinib)
Neratinib	NERLYNX®	Comprimés 40 mg	PO	240 mg QD ⁽¹⁾ (Combiné avec Zercepac)
Encorafenib	BRAFTOVI®	Gélules 75 mg	PO	450 mg QD (Combiné avec binimetinib)
Binimetinib	MEKTOVI®	Comprimés 15 mg	PO	45 mg BID (Combiné avec encorafenib)

Cisplatine ⁽²⁾	NA	Solution concentrée de 1 mg/mL pour infusion	IV	25 mg/m ² à J1 et J8 Q3W
Gemcitabine ⁽²⁾	NA	Poudre pour solution pour infusion	IV	1000 mg/m ² à J1 et J8 Q3W
Durvalumab ⁽²⁾	Imfinzi®	Solution concentrée de 50 mg/mL pour infusion	IV	1500 mg Q3W ou Q4W ⁽⁴⁾

BID : 2 fois par jour; IV : Intraveineuse; NA : Non applicable; PO: Oralement (per os); QD: 1 fois par jour; QxW: 1 fois tous les x semaines

(1) Le nératinib doit être administré à une dose initiale de 120 mg QD pendant la semaine 1, augmentée à 160 mg QD pendant la semaine 2 et à 240 mg QD à partir de la semaine 3.

(2) Le cisplatine, la gemcitabine et le durvalumab (le cas échéant) doivent être obtenus à partir de stocks de la pharmacie et ne sont considérés comme des IMP que pendant la phase randomisée de l'essai lorsqu'ils sont administrés aux patients du bras témoin. Pendant la phase de dépistage, ces traitements sont administrés comme soins standards et ne sont donc pas considérés comme expérimentaux.

(3) S'il est prescrit, le durvalumab doit être administré 1 fois toutes les 3 semaines en combinaison avec le cisplatine et la gemcitabine, puis seul, 1 fois toutes les 4 semaines après l'arrêt du CISGEM.

Schéma thérapeutique :

- Bras expérimental : Thérapie moléculaire ciblée assignée par le MTB, à administrer selon la posologie indiquée dans le tableau ci-dessus.
- Bras contrôle : Poursuite du 1L-SoC – CISGEM ± durvalumab*
4 cycles de cisplatine 25 mg/m² IV suivis de gemcitabine 1000 mg/m² IV aux jours 1 et 8 Q3W (CISGEM) ± durvalumab 1500 mg IV à jour 1 Q3W, puis durvalumab seul 1500 mg IV Q4W après l'arrêt du CISGEM.

*Durvalumab peut être prescrit à la discrétion des Investigateurs dans les territoires où il est disponible

Durée de traitement :

Les patients du bras contrôle (1L-SoC) poursuivront le traitement avec cisplatine et gemcitabine pendant un maximum de 4 cycles après la randomisation (c'est-à-dire 8 cycles au total), comme établi dans le schéma CISGEM actuel, ou jusqu'à la progression de la maladie, selon la première éventualité. Lorsqu'il est prescrit, le traitement par durvalumab doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

Les patients du bras expérimental (MTT) seront traités jusqu'à la progression de la maladie (RECIST v1.1).

Pour tous les patients, le traitement peut également être arrêté prématurément à l'initiative du patient ou de l'investigateur pour toute raison qui serait bénéfique pour le patient, y compris : toxicité inacceptable, conditions intercurrentes qui empêchent la poursuite du traitement ou demande du patient.

Escalade des doses :

Non applicable

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Calcul du nombre de patients nécessaires :

L'objectif principal de l'étude SAFIR-ABC10 est de démontrer qu'un traitement de maintenance avec des MTT pour des cibles "établies" améliorent la PFS par rapport à la poursuite du 1L-SoC.

Afin de détecter un rapport de risque (HR – *hazard ratio*) de 0,6 (une augmentation de la PFS médiane de 6 à 10 mois) avec une puissance de 80 % à un niveau de signification bilatéral de 0,05 à l'aide du test du logrank et d'une randomisation 2:1, 132 événements sont nécessaires. En supposant une période de randomisation de 36 mois avec un recrutement uniforme, un suivi supplémentaire de 12 mois à partir de la randomisation, nous prévoyons que 151 patients seront suffisants pour observer le nombre requis d'événements de PFS. Cependant, nous nous attendons à un taux d'abandon de 5 % et nous prévoyons donc que 159 patients devront être randomisés.

Le standard actuel pour le traitement en première ligne de l'ABC est la chimiothérapie avec cisplatine et gemcitabine (CISGEM, Valle, 2010), mais les stratégies de traitement évoluent rapidement vers une combinaison de CISGEM plus immunothérapie, avec CISGEM + durvalumab déjà disponible comme option de prescription en France et en Belgique. L'IDMC évaluera la validité des hypothèses relatives à la taille de l'échantillon en tenant compte de l'évolution des stratégies thérapeutiques. Lors de la période de recrutement, l'IDMC peut recommander d'ajuster l'hypothèse statistique ou la taille de l'échantillon en tenant compte de l'émergence de nouveaux résultats. Si la durée médiane de PFS est plus longue que prévu dans chaque groupe de traitement (par exemple, 8 mois et 13,3 mois pour le contrôle et l'expérimental, ce qui correspond à un HR de PFS de 0,60), la période de suivi sera prolongée pour s'assurer que le nombre de événements de PFS nécessaires aux analyses soient réalisés. Si la période de suivi doit être prolongée, nous prévoyons qu'elle sera inférieure à six mois.

Pour obtenir la taille d'échantillon requise de 159 patients, nous prévoyons d'inscrire environ 800 patients dans la phase de sélection :

- Les essais de première ligne ABC-02 et BINGO (Valle, 2010 ; Malka, 2014) ont montré que 70 % des patients atteints d'ABC avaient leur maladie contrôlée (RC/RP/maladie stable) après 12 semaines de chimiothérapie de première ligne sans événement indésirable grave empêchant l'administration du traitement et sont donc aptes à recevoir le MTT d'entretien. Cela représente environ 560 (70 %) des 800 patients initiaux.
- Considérant que le profil moléculaire ne peut pas être obtenu sur 20 % des échantillons de tumeurs pour des raisons techniques ou par manque de tissu, nous prévoyons d'avoir un profil moléculaire pour 448 (80 %) de ces 560 patients.
- Sur la base de l'essai MOSCATO (Massard, 2017; Verlingue, 2017) et des données issues des recherches bibliographiques concernant l'incidence des différentes anomalies moléculaires et en tenant compte des co-occurrences de plusieurs anomalies, nous estimons que seulement 35 % de ces 448 patients [ayant un profil] auront un profil moléculaire ESCAT I-III documenté exploitable par l'un des traitements à l'étude (n=159).

Méthode d'analyse statistique :

Randomisation

Les patients éligibles seront randomisés (2:1) pour recevoir soit :

- Bras expérimental : traitement d'entretien avec un MTT correspondant à l'anomalie détectée, tel que déterminé par le MTB
- Bras contrôle : poursuite du 1L-SoC

Les patients éligibles seront randomisés via le formulaire de recueil des données électronique d'Unicancer (logiciel Ennov Clinical®).

La randomisation sera stratifiée à l'aide d'une méthode de minimisation selon les facteurs suivants :

- Type de tumeur primaire (cholangiocarcinome intrahépatique vs cholangiocarcinome extrahépatique (péri-hilaire ou distal) vs vésicule biliaire)
- Stade de la maladie au moment du diagnostic (localement avancé vs métastatique)
- Réponse après 4 cycles de traitement 1L-SoC (répondeur vs maladie stable)
- Traitement de 1L-SoC reçu (CISGEM vs CISGEM + immuniotherapy [ex : durvalumab])
- Statut de performance ECOG lors de la randomisation (0 vs 1)

Populations d'analyse

Population de sélection : la population de tous les patients qui consentent à la phase de sélection moléculaire de l'essai et reçoivent au moins une dose de 1L-SoC, qu'ils soient ou non entrés ultérieurement dans la phase randomisée.

Population en intention de traiter (ITT) : la population de tous les patients randomisés, analysés dans le groupe de traitement auquel ils ont été assignés, qu'ils aient initié ou non un traitement ou qu'ils aient eu une déviation majeure au protocole.

Population per-protocole : patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement assigné de l'essai, ayant au moins une évaluation tumorale post-inclusion et qui sont suffisamment conformes au protocole pour s'assurer que ces données seraient susceptibles de représenter les effets de l'intervention de l'essai selon le modèle scientifique sous-jacent. Les patients de la population per protocole seront analysés en fonction du groupe de traitement auquel ils ont été affectés.

Population pour la tolérance du produit : Patients recevant au moins une dose du traitement à l'essai, analysée en fonction du traitement réellement reçu.

Analyses des critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal sera analysé dans la population en ITT lorsque le nombre requis d'événements aura été atteint et sera basé principalement sur les résultats de la régression de Cox.

L'approche de Kaplan-Meier sera utilisée pour estimer les taux de PFS à 6, 12 et 24 mois pour chaque bras de traitement ainsi que la PFS médiane en mois. Un modèle à risques proportionnels de Cox non ajusté et ajusté sur les facteurs de stratification sera utilisé pour estimer le HR entre les deux bras de traitement, son intervalle de confiance à 95 % et sa valeur p respective.

Les analyses de sensibilité suivantes seront également effectuées :

- Analyse dans la population per protocole
- Des covariables pronostiques supplémentaires (par exemple, le stade de la maladie) seront ajoutées au modèle de régression des risques proportionnels de Cox.
- Analyse de sous-groupes par altération moléculaire

Critères d'évaluation secondaires

La survie globale sera analysée selon les mêmes méthodes que l'analyse de la PFS, en gardant à l'esprit qu'en raison de la phase de traitement croisé, une fraction des patients du bras contrôle aura également reçu le traitement expérimental. De plus, la PFS2 et la durée de la réponse seront également analysées à l'aide de techniques d'analyse de survie standard.

Le taux de réponse globale sera évalué et décrit par bras. La comparaison entre les groupes sera effectuée à l'aide du test de différence de proportion.

La faisabilité du dépistage moléculaire sera présentée en nombre de patients et en pourcentage de patients avec une proposition MTB disponible au moment de l'évaluation du traitement 1L-SoC à 3 mois.

Une modélisation mixte sera utilisée pour comparer les scores moyens de qualité de vie entre les groupes de traitement dans le temps.

Des statistiques descriptives utilisant des fréquences et des pourcentages seront utilisées pour résumer les événements/effets indésirables et leur degré de gravité selon la norme NCI-CTCAE v5.0. De plus, les raisons des omissions de dose, des retards, des réductions et des arrêts précoces du traitement seront présentées en utilisant des fréquences et des pourcentages.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Tumeur

Dans la mesure du possible, un échantillon de tissu tumoral sera obtenu de chaque patient au moment de l'inscription à la phase de sélection de l'essai pour des objectifs de recherche translationnelle. Idéalement, il s'agira d'un échantillon récolté avant l'initialisation de la thérapie 1L-SoC. Lorsqu'il n'est pas possible de programmer une biopsie avant le traitement, une nouvelle biopsie effectuée au cours du cycle 1 peut être acceptée.

Des échantillons de tissus peuvent être obtenus à partir de matériel archivé lorsqu'il y a suffisamment de matériel pour le profilage génomique et les objectifs de recherche translationnelle. Sinon une nouvelle biopsie est à réaliser :

- Si une nouvelle biopsie est également nécessaire pour obtenir du matériel pour le profilage génomique, des carottes supplémentaires peuvent être prélevées pour la recherche translationnelle sans qu'un consentement supplémentaire du patient ne soit nécessaire.
- Si l'échantillon tumoral archivé à utiliser pour le profilage est petit (c'est-à-dire une biopsie au trocart), les investigateurs doivent proposer une biopsie facultative pour collecter un échantillon supplémentaire pour la recherche translationnelle. **Le prélèvement de cet échantillon nécessitera un consentement supplémentaire du patient.**

Pour les patients traités avec un MTT (en maintenance ou en 2L après cross-over) :

Lorsque cela est médicalement faisable, une deuxième biopsie sera également effectuée chez les patients consentants au moment de la rechute ou de la progression de la maladie afin de prélever un échantillon de tumeur résistante au traitement.

Sang

Pour les patients qui participent à la phase de sélection **et** à l'essai randomisé, des échantillons de sang doivent être prélevés aux moments suivants :

- A l'entrée du patient dans la phase de sélection de l'essai.
- Pendant la période de baseline pour l'essai randomisé
- Visite post-randomisation 4 (J64 (\pm 3 jours) post-randomisation)
- À la progression de la maladie

Pour les patients du bras contrôle qui reçoivent le MTT en deuxième intention (cross-over), des échantillons supplémentaires doivent être prélevés aux moments suivants :

- Cycle 4 Jour 1 de la thérapie MTT en cross-over
- À la progression de la maladie (2L)

Pour les patients qui participent uniquement à la phase de sélection (c'est-à-dire ceux qui ne sont pas éligibles ou qui refusent de participer à l'essai randomisé), des échantillons de sang doivent être prélevés aux moments suivants:

- A l'entrée du patient dans la phase de sélection de l'essai.
- Au Jour 1 du Cycle 5 de 1L-SoC ou à progression de la maladie si plus tôt

Les échantillons de sang recueillis seront utilisés pour identifier des biomarqueurs pouvant être prédictifs de la réponse ou de la toxicité aux traitements proposés et/ou pronostiques pour l'ABC. Les échantillons de tissu tumoral et de sang collectés peuvent également être utilisés pour

développer et valider des tests de diagnostic et permettre la génération de données de biomarqueurs statistiquement significatifs.

De plus, un profil génétique longitudinal sera obtenu pour tous les patients à partir d'ADN tumoral circulant (ctDNA) isolé à partir d'échantillons sanguins, à l'aide du test Guardant360.

G) DUREE DE L'ESSAI

Période d'inclusion : 36 mois

Période de traitement : Les patients du groupe témoin poursuivront le traitement pendant un maximum de 4 cycles après la randomisation (c'est-à-dire 8 cycles au total) ou jusqu'à progression de la maladie, selon la première éventualité.

Les patients du groupe expérimental seront traités jusqu'à la progression de la maladie.

Période de suivi : Au moins 12 mois par patient après la fin du traitement

Durée jusqu'à l'analyse de l'objectif principal : 48 mois

Durée globale de l'essai (période de suivi incluse) : 60 mois

1L-SoC: traitement standard de première ligne; ALAT: Alanine aminotransférase; ASAT: Aspartate aminotransférase; C: Cycle; J ou j : jours ; ECOG PS: Statut de performance selon l'échelle du Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European organisation for research and treatment of cancer; EoT: Visite de fin de traitement; FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche; GGT: Gamma-glutamyl transférase; IRM: Imagerie par résonance magnétique; MTB: Molecular Tumour Board; MUGA: Scanner d'acquisition multiple; PT/INR: prothrombin time/international normalized ratio; PTT: temps partiel thromboplastin; RECIST v1.1: Response evaluation criteria in solid tumours version 1.1 ; V: Visite

1. Le traitement d'essai (MTT ou poursuite de 1L-SoC) doit être initié 28 (\pm 3) jours après C4J1 du traitement 1L-SoC pré-essai
2. À effectuer 30 (\pm 3) jours après la dernière dose du traitement à l'étude ou avant de commencer un nouveau traitement antinéoplasique, selon la première éventualité.
3. Le suivi doit se poursuivre pendant au moins 12 mois à compter de la date de la visite EoT. Les patients qui consentent à la phase de sélection, mais qui ne sont pas éligibles ou qui ne consentent pas à participer à l'essai randomisé continueront d'être suivis pendant au moins 12 mois à compter de la date du consentement initial. Des informations de suivi peuvent être recueillies lors des visites sur site (dans le cadre de la poursuite du traitement des patients sur le site), via une communication avec le médecin traitant des patients ou via un contact téléphonique avec le patient.
4. Pour les patients recevant CISGEM + durvalumab, après l'arrêt de CISGEM au cycle 4 (post-randomisation), l'administration de durvalumab passera à un cycle de 28 jours. Des visites d'évaluation seront donc réalisées tous les 28 (\pm 3) jours pour ces patients.
5. Si le matériel archivé approprié n'est pas disponible, une nouvelle biopsie doit être effectuée avant le début du 1L-SoC
6. Les résultats doivent être disponibles lors de la randomisation
7. La taille doit être mesurée uniquement à la visite de sélection
8. Pendant la phase de sélection, le traitement doit être administré et les examens nécessaires pour surveiller la réponse des patients doivent être effectués conformément aux pratiques standard du site d'investigation et aux instructions d'utilisation du fabricant.
9. Non requis si les évaluations précédentes ont été effectuées \leq 7 jours avant J1. Les examens requis doivent être effectués avant la première dose du traitement d'essai.
10. Patients recevant du cisplatine : conformément aux instructions d'utilisation, un test auditif doit être effectué dans le cadre de l'examen physique à chaque cycle.
11. Patients recevant de l'encorafenib et du binimetinib : un examen dermatologique complet et un examen de la tête et du cou, de la région anale et (pour les femmes) pelvienne pour détecter la présence de tumeurs malignes doivent être effectués avant le début du traitement par binimetinib en association avec l'encorafenib, tous les cycles pendant le traitement et tous les 2 mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'association.
12. Les événements indésirables graves liés au traitement survenant au cours de la période de suivi doivent être signalés au promoteur.
13. Patients recevant de l'encorafenib et du binimetinib : un examen ophtalmologique doit être effectué lors du dépistage et lors des visites ultérieures si cela est cliniquement indiqué par les symptômes du patient (par exemple, une vision floue)
14. Patients recevant du futibatnib : examen ophtalmologique à effectuer lors de la sélection, 28 à 42 jours après le début du traitement (c'est-à-dire pendant C2), et répété lors des cycles suivants si cliniquement indiqué par les symptômes du patient ou les signes de dépôts minéraux
15. Patients recevant 1L-SoC : électrocardiogramme + mesure FEVG à effectuer à C1D1 et C3D1 après randomisation (c'est-à-dire cycles 5 et 7 au total)
16. 13. Patients recevant de l'ivosidenib : électrocardiogramme à réaliser à C1D1, C1D8, C1D15, C2D1, C4D1 et chaque cycle par la suite si l'intervalle QTc reste \leq 480 msec. Les anomalies de l'intervalle QTc doivent être prises en charge rapidement. En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé selon les indications cliniques jusqu'à EoT. Mesure FEVG à effectuer à C1D1.
17. Patients recevant du zanidatamab : mesure de la FEVG à effectuer avant l'administration : à C1J1, C3J1 et toutes les 4 visites suivantes (C7, C11..., dans une fenêtre de -7 jours) jusqu'à l'EoT. La mesure de la FEVG n'est pas requise à l'EoT si la mesure précédente a été effectuée dans les 3 mois. L'électrocardiogramme doit être effectué à C1J1 et EoT et dans d'autres cas selon les indications cliniques.
18. Patients recevant du nératinib et du transtuzumab : Électrocardiogramme + mesure de la FEVG à effectuer à C1J1, C4J1, et toutes les 4 visites suivantes jusqu'à l'EoT, puis tous les 6 mois pendant 2 ans après l'arrêt du traitement trastuzumab.
19. Patients recevant de l'encorafenib et du binimetinib : Électrocardiogramme + mesure de la FEVG à effectuer 30 (\pm 3) jours après le début du traitement à l'étude (c'est-à-dire Cycle 2, Jour 9), à C4J1, puis toutes les 4 visites suivantes (C8, C12...) jusqu'à l'EoT
20. Hématologie (hémoglobine, numération des globules rouges, numération des globules blancs (totale et différentielle), numération absolue des neutrophiles, lymphocytes et numération plaquettaire) ; Coagulation (PT/INR, PTT)
21. Patients recevant de la gemcitabine : conformément aux instructions d'utilisation, une analyse hématologique doit être effectuée avant chaque administration de gemcitabine (c'est-à-dire avant le jour 1 et le jour 8 de chaque cycle).
22. Patients recevant de l'ivosidenib : hématologie, ionogramme sanguin et biochimie supplémentaires à réaliser sur C1D8 et C1D15. Une évaluation supplémentaire des électrolytes sériques, en particulier du potassium et du magnésium, doit être effectuée si le patient présente des vomissements et/ou une diarrhée sévère.
23. Ionogramme (calcium, chlorure, magnésium, phosphore, potassium, sodium, glucose, albumine), biochimie (lactate déshydrogénase, créatine phosphokinase, amylase, lipase)
24. Patients recevant du futibatnib : Mesure supplémentaire du phosphore sérique à effectuer sur C1J4 (\pm 24h). Le traitement hypophosphatant doit être instauré dans les 24 heures suivant l'observation d'une élévation du phosphore sérique (\geq 5,5 mg/dL [\geq 1,78 mmol/L]). La prise en charge de l'hyperphosphatémie doit suivre la pratique institutionnelle avec des liants de phosphate, tels que Sevelamer, acétazolamide ou Fosrenol, ou d'autres liants de phosphate ou une combinaison de ces agents.
25. Fonction rénale (créatinine, urée, acide urique); Fonction hépatique (bilirubine totale, ALAT, ASAT, GGT)
26. Patients recevant du nératinib : des tests supplémentaires de la fonction hépatique (AST, ALT, bilirubine totale) doivent être effectués à C1D8.
27. Patients recevant du durvalumab : un test de fonction thyroïdienne (hormone stimulant la thyroïde [TSH], thyroxine [T4] et triiodothyronine [T3]) doit être effectué à baseline, C1D1, C2D1, puis tous les 3 cycles jusqu'à la fin du traitement.
28. Patients recevant de l'ivosidenib : analyse d'urine à effectuer à V1. Comprend : sang, protéines/albumine, glucose et créatinine. La clairance de la créatinine urinaire sera évaluée si la clairance de la créatinine sérique n'est pas mesurée.
29. Test de grossesse sérique avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL à effectuer lors du dépistage et des visites EoT. Des tests de grossesse urinaires peuvent être utilisés pendant la période de traitement.

30. Les tests de grossesse mensuels doivent être poursuivis pendant 4 mois après la dernière administration de trastuzumab, pendant 6 mois après la dernière administration de niraparib ou de gemcitabine et pendant 6,5 mois après la dernière administration de cisplatine.
31. Réponse au traitement à évaluer selon la version 1.1 du RECIST par des examens radiologiques réalisés tous les 63 (± 7) jours jusqu'à progression de la maladie. Les patients, qui ont arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie, doivent continuer à être évalués par imagerie radiologique tous les 63 (± 7) jours pendant la période de suivi pour surveiller l'état de la maladie, jusqu'à la progression de la maladie ou l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique, ou le décès.
32. L'évaluation du biomarqueur tumoral C19.9 doit être effectuée tous les 63 (± 7) jours jusqu'à la progression de la maladie (c'est-à-dire en même temps que les évaluations d'efficacité). Pour les patients qui ont arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie, le taux de C19.9 doit continuer à être évalué tous les 63 (± 7) jours pendant la période de suivi, jusqu'à la progression de la maladie ou l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique, ou le décès.
33. Facultatif : La biopsie supplémentaire pour la recherche translationnelle nécessite un consentement éclairé supplémentaire du patient : à effectuer uniquement pour les patients dont le matériel archivé est insuffisant et qui n'ont pas besoin d'une nouvelle biopsie pour le profilage génomique
34. Facultatif : La biopsie supplémentaire pour la recherche translationnelle nécessite un consentement éclairé supplémentaire du patient : À effectuer au moment de la progression de la maladie.
35. Pour les patients qui ne participent pas à l'essai randomisé, un échantillon de sang doit être prélevé le jour 1 du cycle 5 du traitement 1L-SoC.
36. À effectuer au moment de la progression de la maladie.
37. À compléter tous les 3 cycles (c.-à-d. Cycle 6, Cycle 9, Cycle 12,).