



## UNICANCER Group: Immuno-Oncology



### RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
<b>Sponsor - numéro de code de protocole :</b> UC-IMM-2302	
<b>Version (Numéro et date)</b> : 2.0 – 29-OCTOBRE-2024	
<b>Titre de l'essai :</b>	
Dostarlimab en traitement de première ligne chez des patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique dMMR/MSI (non colorectal/non endométrial): essai randomisé de phase 2 avec « Crossover » dans le bras standard à la progression.	
<b>Phase (pour les essais sur les produits médicamenteux) :</b> II	
<b>Titre de l'essai pour le grand public :</b>	
Immunothérapie avec dostarlimab pour le traitement du cancer localement avancé ou métastatique (non colorectal/non endométrial) avec une tumeur dMMR/MSI.	
<b>Titre abrégé :</b> Pan-MSI-ACSE	
<b>Investigateur coordonnateur :</b> Prof. Thierry ANDRE - Hôpital Saint-Antoine - France	
<b>Nombre de centres :</b> 25	<b>Nombre de patients :</b> 120

B) IDENTIFICATION DU SPONSOR	
<b>Nom:</b>	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
<b>Personne à contacter :</b>	Mme Assia LAMRANI-GHAOUTI Responsable du programme clinique - Groupe d'immuno-oncologie <b>R&amp;D UNICANCER</b> Téléphone : +33 (0)1 85 34 33 75 Email : <a href="mailto:a-lamrani-ghaouti@unicancer.fr">a-lamrani-ghaouti@unicancer.fr</a>

## C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

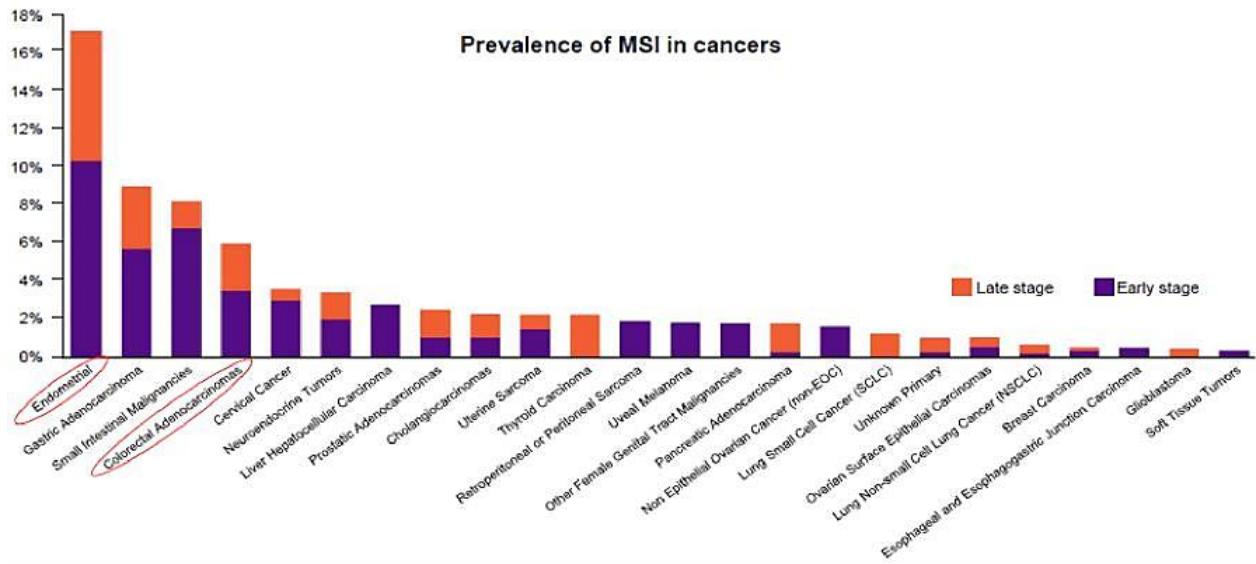
### Indication :

Traitements de première ligne du cancer localement avancé (non résécable) ou métastatique chez les patients atteints de cancer présentant une instabilité des microsatellites (MSI) ou une déficience de la réparation des mésappariements (dMMR) (non colorectal et non endométrial) :

1. Adénocarcinome duodénal et de l'intestin grêle,
2. Adénocarcinome gastrique et de la jonction oeso-gastrique avec un score positif combiné (SPC) <5,
3. Adénocarcinome du pancréas,
4. Adénocarcinome de l'ampoule de Vater,
5. Carcinome de la glande surrénale,
6. Cancer primitif inconnu,
7. Carcinome neuroendocrine (Grade 3) de toutes localisations,
8. Sarcome des tissus mous à l'exception des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

### Rationnel:

Initialement décrits dans le contexte du cancer héréditaire du côlon, les tumeurs MSI sont un sous-type de cancer caractérisé par une instabilité génomique due à une défaillance de la réparation des mésappariements (dMMR). Ces tumeurs sont généralement causées par des mutations héréditaires touchant les composants responsables de la réparation des mésappariements (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2) chez les patients atteints du syndrome de Lynch, ou par une hyperméthylation somatique du promoteur MLH1, une double mutation tumorale somatique, ou d'autres mécanismes. Le MSI se produit dans plusieurs types de cancers, notamment les cancers de l'utérus, du côlon, du duodénum, de l'intestin grêle, de l'estomac, de la jonction oeso-gastrique, du pancréas, des voies biliaires (y compris les néoplasmes de l'ampoule), ainsi que dans de nombreux autres cancers.



La caractéristique génétique des tumeurs MSI est qu'elles présentent souvent un nombre significativement plus élevé de mutations par rapport aux tumeurs MSS (microsatellites stables) et compétentes en matière de réparation des mésappariements (pMMR).

En raison de cette charge mutationnelle élevée, les tumeurs MSI expriment davantage de néoépitopes immunogènes. Par conséquent, on observe une augmentation de la densité des lymphocytes infiltrant la tumeur, ainsi qu'une régulation accrue des points de contrôle immunitaires dans ces tumeurs. De plus, en France, des directives ont été élaborées en 2021 pour standardiser les modalités de diagnostic des MSI et dMMR.

Le phénotype MSI est un marqueur prédictif majeur de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI). Le pembrolizumab a obtenu l'approbation en Europe pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique dMMR/MSI. De même, le dostarlimab a été approuvé pour les patients atteints de cancer de l'endomètre récurrent ou avancé dMMR/MSI qui ont progressé sous ou après une thérapie préalable à base de platine. Le pembrolizumab a obtenu l'approbation de la FDA en 2017 pour le traitement des tumeurs solides dMMR/MSI non résécables ou métastatiques chez les patients adultes et pédiatriques, qui ont progressé après un traitement préalable et pour lesquels il n'existe pas d'options de traitement satisfaisantes.

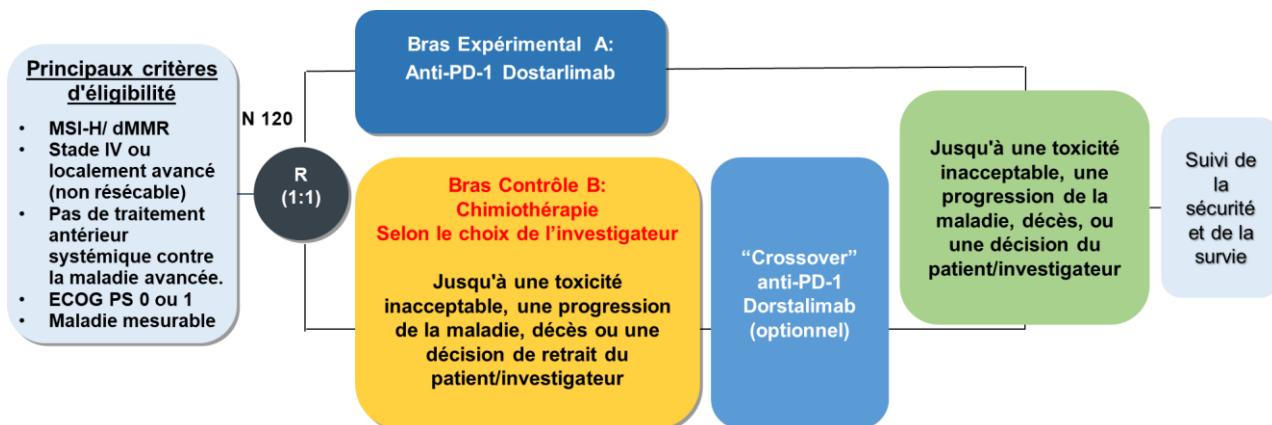
Un total de 149 patients atteints de cancers MSI-H ou dMMR ont été inclus dans cinq essais cliniques. L'analyse d'efficacité de ces essais a révélé un taux de réponse objective de 39,6 % (IC à 95 % : 31,7 à 47,9), avec un taux de réponse complète de 7,4 % et un taux de réponse partielle de 32,2 %. La durée médiane de réponse n'a pas encore été atteinte au moment de la clôture des données (intervalle de 1,6+ à 22,7+ mois), et 78 % des patients répondants ont maintenu leur réponse pendant au moins six mois. Dans une étude de phase 2 non randomisée incluant des patients atteints de tumeurs solides avancées avec une maladie progressive sous traitement standard, le dostarlimab a démontré un taux de réponse globale de 44 % (n=327 ; IC à 95 % : 38,6 % à 49,6 %), avec des taux de réponse comparables pour tous les types de tumeurs.

Lors d'un suivi médian de 27,7 mois, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (NR; 1,18+ à 47,21+ mois); 72,2 % des patients répondants ont maintenu une réponse d'au moins 12 mois. La survie sans progression médiane était de 6,9 mois (IC à 95 %: 4,2 à 13,6 mois); la survie globale médiane n'a pas été atteinte (NR; 31,6 mois à non atteint). En 2021, le dostarlimab a été approuvé par la FDA pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs solides récurrentes ou avancées présentant un déficit de réparation des mésappariements, tel que déterminé par un test approuvé par la FDA, et ayant connu une progression lors ou après un traitement antérieur, sans autre option de traitement satisfaisante. En Europe, malgré toutes ces données, le pembrolizumab et le dostarlimab n'ont pas obtenu l'approbation de l'EMA dans cette population.

Sur la base des données de la phase 2 non randomisée susmentionnée, nous avons développé un essai de phase 2 randomisé visant à évaluer l'efficacité du dostarlimab, un inhibiteur de PD-1, par rapport à la chimiothérapie standard, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancers MSI ou dMMR (autres que colorectal et endométrial) localement avancés ou métastatiques.

## Description/conception de l'essai :

Essai de phase II ouvert, randomisé, multicentrique et comparatif évaluant l'activité du dostarlimab, un anticorps anti-PD-1, en tant que traitement de première ligne dans les cancers non colorectaux et non endométriaux dMMR/MSI non résécables, métastatiques ou localement avancés, par rapport à la chimiothérapie standard.



Après signature du formulaire de consentement éclairé, les patients entreront dans la période de pré-inclusion (au maximum 28 jours avant le début du traitement) au cours de laquelle tous les examens nécessaires pour évaluer leur éligibilité seront réalisés, y compris le statut dMMR/MSI, la collecte de données démographiques, l'évaluation de la tumeur, ainsi que les évaluations cliniques et biologiques.

La disponibilité d'au moins 1 bloc ou de 20 lames (échantillon biopsique frais ou d'archives (< 2 ans) de la tumeur primaire et/ou métastatique) pour la confirmation centralisée du statut MMR/MSI par immunohistochimie (IHC) ou séquençage de nouvelle génération (NGS)/PCR, est obligatoire pour inclure le patient.

Les patients seront randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit le dostarlimab par voie intraveineuse à une dose de 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivi de 1000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants (bras expérimental A), soit une chimiothérapie (bras de contrôle B) conformément aux soins standards (SOC) jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable, le décès, la décision de l'investigateur, le retrait du consentement ou pendant une durée maximale de 24 mois.

La randomisation sera stratifiée selon les critères suivants :

- Tumeur primaire (duodénum et intestin grêle/gastrique/OGJ vs pancréas/ ampoule de Vater vs autre)
- Âge (<70 ans vs ≥70 ans)
- Stade: Localement avancé vs Métastatique.

Les patients randomisés dans le bras B peuvent être éligibles pour participer à la phase de crossover après confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur selon RECIST v1.1. Les

patients auront ensuite la possibilité d'être traités avec dostarlimab pendant une durée maximale de 24 mois, conformément au calendrier défini pour le bras expérimental A.

Ces patients ne pourront pas commencer le traitement par dostarlimab moins de 28 jours après leur dernière dose de chimiothérapie (période de washout), quel que soit le moment de la progression. Les patients qui interrompent le traitement par dostarlimab après le crossover entreront dans la phase de suivi jusqu'à la dernière visite de suivi du dernier patient randomisé. Le crossover est optionnel et dépend de la décision de l'investigateur (avec l'accord de l'investigateur coordonnateur). Dans les deux bras, l'évaluation de la tumeur sera effectuée par l'investigateur lors des visites de pré-inclusion et post-randomisation, comme suit :

- Période de traitement: toutes les 6 semaines (+/- 7 jours) pendant la première année, puis toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) pour la deuxième année.
- Période de suivi: toutes les 16 semaines (+/- 7 jours) jusqu'à un an après la dernière visite de suivi du dernier patient randomisé.

Evaluation de la progression de la maladie pour les patients traités avec dostarlimab :

- Les patients présentant des preuves radiographiques de progression de la maladie (selon RECIST v1.1) avec un bénéfice clinique tel que la stabilité clinique ou une amélioration, seront soumis à une nouvelle évaluation radiographique 4 semaines plus tard. Pendant cette période, les patients peuvent continuer le traitement de l'étude à la discrétion de l'investigateur en attendant une confirmation de l'imagerie tumorale.
  - ✓ Les patients dont la progression de la maladie (selon RECIST v1.1) est confirmée lors de l'évaluation réalisée 4 semaines plus tard seront considérés en progression et arrêteront immédiatement le traitement par dostarlimab pour entrer dans la période de suivi conformément au protocole.
  - ✓ Les patients dont la maladie ne montre pas de progression (selon les critères RECIST v1.1) lors de l'évaluation réalisée 4 semaines plus tard seront considérés comme stables et pourront donc poursuivre leur traitement par dostarlimab.
- Les patients chez qui une progression radiographique de la maladie est observée (selon RECIST v1.1) et qui ne présentent aucun bénéfice clinique tel qu'une instabilité clinique ou une détérioration arrêteront immédiatement le traitement par dostarlimab et entreront dans la période de suivi conformément au protocole.

<b>Diagnostic de la progression de la maladie chez les patients traités avec dostarlimab</b>		
<b>Évaluation prévue</b>	<b>Évaluation ultérieure prévue 4 semaines plus tard</b>	<b>Résultat</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>RECIST : Progression</li> <li>Bénéfice clinique : Oui</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RECIST: Aucune aggravation de la progression depuis l'évaluation précédente planifiée.</li> </ul>	Selon l'évaluation RECIST
<ul style="list-style-type: none"> <li>RECIST : Progression</li> <li>Bénéfice clinique : Oui</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RECIST: Progression confirmée depuis la dernière évaluation.</li> </ul>	Progression de la maladie
<ul style="list-style-type: none"> <li>RECIST : Progression</li> <li>Bénéfice clinique : Non</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas d'évaluation supplémentaire nécessaire</li> </ul>	Progression de la maladie

En cas de suspicion de "pseudo-progression" évaluée selon RECIST v1.1 **lors de la première évaluation tumorale (à 6 semaines)**, une évaluation radiologique est obligatoire selon iRECIST après 4 semaines pour confirmer ou non la progression de la maladie. Les patients ont la possibilité de poursuivre le traitement de l'étude à la discréction de l'investigateur en attendant la confirmation de l'imagerie tumorale.

#### **En cas de chirurgie pendant la période de traitement :**

Les lésions tumorales chez les patients répondant à l'immunothérapie ou au traitement standard peuvent devenir résécables sous traitement. Les dossiers des patients doivent être systématiquement réévalués régulièrement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de discuter de la possibilité de réséquer la masse résiduelle, si la maladie localement avancée ou métastatique devient résécable. Les modalités de la chirurgie seront laissées à la discréction de l'investigateur en raison des différentes modalités chirurgicales qui peuvent être proposées au patient.

En cas de chirurgie, le centre investigator doit transmettre les comptes rendus anatomo-pathologiques et opératoires anonymisés au promoteur en vue d'une revue centralisée par l'investigateur coordonnateur.

Si une chirurgie de la masse tumorale résiduelle est applicable, elle peut être réalisée après les 12 premières semaines de traitement. Idéalement, elle devrait être effectuée dans les 4 semaines (+/- 1 semaine) suivant la dernière dose de traitement ou dès que les effets indésirables sont résolus. Après la chirurgie, le traitement peut être repris dans un délai de 8 semaines. Au-delà de cette période, la décision de reprise ou pas du traitement devra être discutée/accordée entre l'investigateur et l'investigateur coordonnateur/le promoteur.

Les patients devront reprendre les examens d'imagerie postopératoires dès que cela est cliniquement possible afin de respecter le calendrier d'imagerie préalablement établi.

Concernant l'évaluation dans les deux bras, les scans doivent être réalisés dans un délai maximum de 8 semaines après la chirurgie et avant le prochain cycle de traitement. La dernière série de scans effectuée avant la reprise du traitement servira de nouvelle base pour l'évaluation tumorale. Les scans ultérieurs seront comparés à cette nouvelle base. Ces nouvelles images postopératoires seront évaluées conformément au protocole jusqu'à la progression de la maladie ou le début d'un nouveau traitement anticancéreux.

**Objectif principal :**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'activité en termes de survie sans progression (SSP) (selon RECIST v1.1 par l'investigateur) du dostarlimab par rapport au traitement standard en tant que traitement de première ligne pour les cancers dMMR/MSI non résécables métastatiques ou localement avancés non colorectaux et non endométriaux.

**Objectifs secondaires :**

- Évaluer l'efficacité du traitement dans les deux bras en termes de :
  - Taux de réponse objective (TRO),
  - Durée de la réponse,
  - Survie globale,
  - Survie sans progression 2 (SSP2),
  - Taux de réponse objective après initiation d'un nouveau traitement anticancéreux (TRO2).
- Évaluer la survie sans progression (SSP) chez les patients qui reçoivent le dostarlimab en tant que traitement de deuxième ligne (SSP-c).
- Étudier l'association entre l'évolution du taux de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et la survie sans progression dans l'ensemble de la population.
- Évaluer la sécurité des traitements.
- Évaluer la qualité de vie dans les deux bras à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 avant l'initiation de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement :
  - Proportions de détérioration /de stabilité/d'amélioration à 12 semaines.
  - Durée jusqu'à l'apparition d'une détérioration définitive.

**Objectifs de l'étude ancillaire :**

Pour évaluer dans les deux bras :

- La charge mutationnelle tumorale et signature « MSI Care » en tant que biomarqueurs prédictifs
- La signature inflammatoire comme biomarqueur prédictif,
- CD8/PD-L1 comme biomarqueurs prédictifs,
- Le protéome sanguin comme biomarqueur prédictif ou précoce,
- Les microvésicules tumorales dans le plasma comme biomarqueur prédictif ou précoce,
- Le microbiote intestinal comme biomarqueur prédictif.

**Critères d'inclusion:**

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

1. Le patient devra signer son consentement avant toute autre procédure spécifique à l'essai clinique.

*Note : en cas d'incapacité du patient à donner son consentement écrit en raison de son état physique, une personne de confiance désignée par le patient, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.*

2. Patients âgés de 18 ans ou plus.
3. Maladie localement avancée ou métastatique documentée sans traitement anticancéreux systémique préalable dans ces situations et non éligible à une résection chirurgicale complète.
4. Confirmation histologique du statut dMMR/MSI-H des tumeurs solides non colorectales et non endométriales et incluant l'un des cancers suivants : l'adénocarcinome duodénal et de l'intestin grêle, l'adénocarcinome gastrique et de la jonction œso-gastrique avec un score combiné positif (CPS)<5, l'adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome ampullaire de Vater, carcinome de la corticosurrénale, carcinome de site primaire inconnu, carcinome neuroendocrine (Grade 3) de toutes origines, et le sarcome des tissus mous à l'exception des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
5. La thérapie adjuvante pour une maladie non métastatique doit être terminée depuis plus de 6 mois avant le diagnostic de maladie métastatique ou récurrente chez le patient.
6. Disponibilité d'au moins 1 bloc de tissu tumoral ou de 20 lames (échantillon d'archivage de moins de 2 ans ou biopsie fraîche de la tumeur primaire et/ou métastatique) pour la confirmation centralisée du statut MMR/MSI par IHC ou NGS/PCR, et pour la recherche translationnelle.
7. Les patients présentant une tumeur dMMR/MSI analysée par IHC, PCR (pour l'adénocarcinome gastrique, OGJ et duodénum/intestin grêle uniquement) et/ou NGS dans le centre d'investigation devront être confirmés par une relecture centralisée dans les 24 heures (pour chaque patient, un rapport d'analyse anonymisé sera fourni pour la cette relecture). Les patients ne doivent pas être inclus dans l'étude tant que leur statut dMMR/MSI n'est pas confirmé par le comité de revue.

*Note : En cas de résultat ambigu de l'IHC (absence de contrôle interne positif, perte hétérogène de l'expression des protéines MMR, perte ambiguë d'une seule protéine incluant HMSH6 et PMS2), le statut MSI-H sera évalué par PCR ou NGS pour l'adénocarcinome gastrique, OGJ, duodénum et intestin grêle, et par NGS pour les autres types de tumeurs primaires. Sur la base des résultats de l'IHC et de la PCR ou du NGS (le NGS sera réalisé de manière centralisée dans ce cas), le promoteur décidera de l'inclusion éventuelle des patients.*

8. Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 dans les 28 jours précédant le début du traitement.
9. Statut de performance (ECOG PS) 0-1.

10. Statut hématologique : nombre absolu de neutrophiles (NAN)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ; plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; hémoglobine  $\geq 9 \text{ g/dL}$ .  
*Note : L'analyse de la formule sanguine complète (FSC) doit être effectuée sans administration de facteurs de stimulation des colonies dans les 4 semaines précédant le prélèvement.*
11. Fonction rénale adéquate : créatinine sérique  $< 120 \mu\text{M}$ , ou clairance  $> 50 \text{ ml/min}$  (Modification du régime alimentaire dans les maladies rénales [MDRD] ou Cockcroft et Gault).
12. Fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique  $\leq 1,5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN), alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)  $\leq 3,0$  fois la LSN, sauf en présence de métastases hépatiques, où elles doivent être  $\leq 5$  fois la LSN.
13. Pour les patients ne prenant pas de warfarine : INR  $< 1,5$  ou TP  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) et soit PTT (temps de thromboplastine) ou aPTT (temps de thromboplastine partielle activée)  $< 1,5$  fois la LSN. Les participants prenant de la warfarine peuvent être inclus avec une dose stable et un INR thérapeutique  $< 3,5$ .
14. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 72 heures avant la randomisation.
15. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de l'étude, ainsi que pendant 4 mois après la dernière dose de dostarlimab (utilisé en première ligne ou en cas de crossover) ou pendant au moins 6 mois après la dernière administration de la chimiothérapie dans le groupe contrôle si aucun passage à dostarlimab n'a eu lieu (selon la dernière version en vigueur du RCP de chaque produit de chimiothérapie). Les hommes doivent s'abstenir de faire un don de sperme et les femmes doivent s'abstenir de faire un don d'ovocytes pendant cette période spécifiée.
16. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale.
17. Le patient est disposé et capable de se conformer aux visites prévues, au calendrier de traitement, aux tests de laboratoire, aux biopsies tumorales et à toutes autres exigences de l'étude.

#### Critères de non-inclusion :

La présence d'un des critères suivants exclura le patient de l'étude :

1. Cancer colorectal et endométrial, ainsi que tout autre cancer primaire non mentionné dans le critère d'inclusion #4
2. Exposition antérieure aux anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4 ou traitement par immunothérapie.

3. Patients ayant pris un médicament expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose dans l'étude (6 semaines pour les anticorps monoclonaux).
  4. Exposition antérieure à une thérapie anticancéreuse systémique ou à une radiothérapie pour le cancer pour lequel le patient est sélectionné.
  5. Maladie auto-immune active : Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique au cours des 2 dernières années (à l'exception d'un traitement de substitution) ou tout antécédent de maladie pulmonaire interstitielle (les patients atteints d'une ancienne maladie auto-immune avec une substitution hormonale orale stable sont éligibles).
  6. Méタstases non contrôlées du système nerveux central, méningite carcinomateuse, autres maladies concomitantes ou infections en cours ou actives.
  7. Les patients présentant un carcinome gastrique positif pour le récepteur HER2.
  8. Présence d'une autre maladie grave non maligne non contrôlée ou risque médical élevé dû à un trouble médical grave, une maladie systémique non maligne ou une infection active nécessitant un traitement systémique. Des exemples spécifiques comprennent, mais sans s'y limiter, la présence de pneumonie non infectieuse active, d'arythmie ventriculaire non contrôlée, d'infarctus du myocarde récent (dans les 90 jours), de troubles convulsifs majeurs non contrôlés, de compression instable de la moelle épinière, de syndrome de la veine cave supérieure, ou de tout trouble psychiatrique ou de toxicomanie qui pourrait entraver la coopération avec les exigences de l'étude.
  9. Transplantation antérieure de moelle osseuse allogénique ou d'organe solide.
  10. Les patients ayant reçu un traitement avec des corticostéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunsupresseurs systémiques (incluant, sans s'y limiter, la prednisone, la dexaméthasone, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et les agents anti-facteur de nécrose tumorale) dans les 2 semaines précédant la première dose de traitement adjuvant ou nécessitant un traitement immunsupresseur systémique pendant l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques ainsi que les doses de substitution par glucocorticoïde >10 mg d'équivalent prednisone par jour sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.
- Note 1: Les patients ayant reçu des médicaments immunsupresseurs systémiques à dose faible (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour les nausées) peuvent être inclus dans l'étude après l'approbation du médecin.*
- Note 2: Utilisation autorisée de corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et inhalés avec absorption systémique minimale. Des doses de substitution par glucocorticoïde, y compris >10 mg par jour de prednisone sont autorisées. Une cure brève (moins de 3 semaines) de corticostéroïdes pour prophylaxie (par exemple allergie aux produits de contraste) ou traitement de maladies non auto-immunes (par exemple réaction d'hypersensibilité retardée causée par un allergène de contact) est autorisée.*
11. Toute autre malignité concomitante ou antérieure différente de la maladie de l'étude, à l'exception des cas suivants :

- i. Carcinome *in situ* du col de l'utérus traité de manière adéquate,
  - ii. Carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau,
  - iii. Cancer en rémission complète depuis plus de 2 ans.
12. Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
13. Le patient ayant reçu un vaccin vivant dans les 14 jours précédents.
14. Hépatite active connue, incluant les cas suivants :
- Le participant présentant une hépatite B aiguë et une hépatite B chronique non traitée lors de la visite de pré-inclusion :
- i. Les porteurs chroniques du VHB (HBsAg positif, HBcAb positif) peuvent être inclus à condition qu'ils reçoivent une thérapie antivirale efficace (c'est-à-dire avec des analogues de nucléos(t)ide) pendant au moins 14 jours avant la première dose et qu'ils soient prêts à continuer pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'étude ou plus longtemps à la discrédition de l'hépatologue traitant. L'ADN du VHB doit être supprimé de manière adéquate, conformément aux directives institutionnelles ou locales, avant le début de l'étude.
  - ii. Les participants ayant déjà été infectés par le VHB (HBcAb positif, HBsAg négatif) peuvent être inclus si l'ADN du VHB est indétectable lors du screening.
- Note : Voir l'Annexe 8 pour des informations complémentaires sur la gestion des participants atteints du VHB et le traitement de l'étude.*
- Le participant positif à l'anticorps du virus de l'hépatite C anti-VHC lors de la visite de pré-inclusion ou dans les 3 mois précédent la première dose du traitement de l'étude.
- Note: les participants positifs à l'anticorps anti-VHC en raison d'une maladie résolue peuvent être inclus, à condition d'obtenir un test négatif confirmatoire de l'ARN du VHC.*
- Le participant positif au test de l'ARN du VHC lors de la visite de pré-inclusion ou dans les 3 mois précédent la première dose de traitement de l'étude.
- Note : Le test de l'ARN du VHC est facultatif et les participants ayant un résultat négatif à l'anticorps anti-VHC ne sont pas obligés de passer également le test de l'ARN du VHC.*
- 15. Hypersensibilité antérieure sévère connue au produit expérimental ou à l'un de ses excipients.
  - 16. Femmes enceintes ou allaitantes.
  - 17. Participation à une autre étude clinique dans les 30 jours précédent la première administration du traitement de l'étude ou pendant l'étude.
  - 18. Présence de toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique entravant potentiellement le respect du protocole de l'étude et du calendrier de suivi.
  - 19. Personne privée de sa liberté ou placée sous protection légale ou sous tutelle.

**Les patients assignés au groupe de traitement standard (Bras B) peuvent recevoir le dostarlimab (Bras A) en cas de progression documentée de la maladie selon les critères RECIST v1.1 (patients en « crossover »). Les critères d'inclusion et d'exclusion pour le passage sont identiques, à l'exception des critères d'inclusion #3 et #4.**

**Critère #3 pour le crossover est : Patient inclus et randomisé dans le groupe “contrôle” avec une maladie progressive documentée selon les critères RECIST v1.1.**

**Le critère #4 pour le crossover est : Exposition antérieure à une chimiothérapie pour une maladie localement avancée ou métastatique.**

**Critère d'évaluation principal :**

La survie sans progression (SSP) est définie selon les critères RECIST v1.1 comme la durée entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, selon l'événement qui survient en premier. Les patients vivants et sans progression de la maladie seront censurés à la date de la dernière évaluation tumorale valide lors de l'analyse.

**Critères secondaires :**

- Evaluation dans les 2 bras du traitements :
  - Le taux de réponse objective (TRO) dans les deux bras, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une meilleure réponse en termes de réponse complète (RC) ou de réponse partielle (RP) selon les critères RECIST v1.1.
  - La durée de réponse (DOR) sera évaluée chez les patients présentant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). La DOR est définie comme le délai entre la première évaluation d'une RC ou d'une RP et la date de la première apparition d'une progression de la maladie (PD) ou du décès quelle qu'en soit la cause (si le décès survient dans une période prédéfinie), selon ce qui survient en premier.
  - La survie globale (SG) correspond au délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants au dernier suivi seront censurés à cette date. Une analyse de sensibilité supplémentaire de la SG sera réalisée avec les dates de survie censurées au début du passage au traitement expérimental (crossover) ou au début du premier traitement ultérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire, selon ce qui survient en premier.
  - La survie sans progression 2 (SSP2) est définie comme la période allant de la randomisation jusqu'à la deuxième/ultérieure progression de la maladie après le début d'une nouvelle thérapie anti-cancéreuse (y compris une thérapie ultérieure par inhibiteur de point de contrôle immunitaire), ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon de ce qui survient en premier. Les patients vivants et pour lesquels une deuxième progression objective de la maladie n'a pas été observée selon l'appréciation de l'investigateur seront censurés à la date de la dernière évaluation valide de la tumeur. Pour la SSP2, les patients ont été censurés au moment de la dernière survie connue s'ils sont vivants et n'ont pas reçu de traitement de deuxième ligne, ou ont arrêté le traitement de

deuxième ligne sans progression de la maladie et n'ont pas commencé de traitement de troisième ligne.

- Le taux de réponse objective après le début d'une nouvelle thérapie anti-cancéreuse (ORR2) est défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluée par l'investigateur.
- La survie sans progression pour les patients ayant effectué un crossover (SSP-c) est définie comme la période allant du début de crossover jusqu'à la deuxième / ultérieure progression de la maladie après l'initiation d'une nouvelle thérapie anti-cancéreuse, ou jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Les patients vivants et pour lesquels une deuxième progression objective de la maladie n'a pas été observée selon l'appréciation de l'investigateur seront censurés à la date de la dernière évaluation valide de la tumeur. Les patients seront censurés pour la SSP-c au moment de la dernière survie connue s'ils sont vivants et n'ont pas reçu de traitement de deuxième ligne, ou arrêté le traitement de deuxième ligne sans progression de la maladie et n'ont pas initié de traitement de troisième ligne.
- L'évolution du taux de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le sang des patients pendant le traitement sera corrélée avec la SSP dans l'ensemble de la population afin d'évaluer son potentiel en tant que biomarqueur.
- L'évaluation de la sécurité sera réalisée en analysant l'incidence des événements indésirables (EI) classés selon NCI-CTCAE v5.0 (Critères terminologiques communs des événements indésirables de l'Institut national du cancer version 5.0).
- La qualité de vie liée à la santé sera évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30, avec deux critères d'évaluation exploratoires pré-définis avant l'initiation d'un traitement de deuxième ligne :
  - La détérioration, la stabilité ou l'amélioration à la semaine 12 sera définie en utilisant la définition proposée par Osoba (Osoba, JCO 1998). Le score de qualité de vie liée à la santé des patients après l'inclusion sera classé comme "amélioré", "stable" ou "détérioré" en fonction d'une variation d'au moins 10 points pour chaque échelle/item du questionnaire EORTC QLQ-C30. Cette amplitude de changement est perçue par les patients comme étant cliniquement significative.
  - Le temps jusqu'à la détérioration est défini comme la période entre la randomisation et le premier épisode de détérioration d'au moins 10 points par rapport au score de qualité de vie (QoL) à l'inclusion. Les patients qui n'ont pas connu de détérioration seront censurés à la date de leur dernière évaluation valide.

#### **Les critères d'évaluation ancillaires :**

Comparaison des biomarqueurs prédictifs suivants entre les patients répondeurs et non-répondeurs dans les deux bras lors de la visite d'inclusion, à la semaine 6, à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines (lors de chaque évaluation tumorale) pendant la première année de la période de

traitement, lors de la visite de fin de traitement (uniquement pour les patients ayant terminé la phase de traitement de 2 ans) et lors de la progression de la maladie :

- La charge mutationnelle tumorale sera évaluée en utilisant le séquençage complet de l'exome et la signature « MSI Care ».
- Analyse comparative de la signature inflammatoire à l'aide du séquençage d'ARN.
- Évaluation de l'expression de CD8/PD-L1 en utilisant l'Immunoscore Immune Checkpoint.
- Suivi de l'évolution du protéome sanguin (plasma ou sérum).
- Suivi de l'évolution des microvésicules tumorales dans le plasma sanguin.

Pour le microbiote intestinal, l'évaluation sera réalisée lors de la visite d'inclusion, à 6 semaines (lors de la première évaluation tumorale), après 1 an de traitement, et lors de la progression de la maladie.

## D) MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

### Noms des produits et modes d'administration

<b>Nom du médicament (DCI)</b>	<b>Nom commercial enregistré<sup>(1)</sup></b>	<b>Forme pharmaceutique du médicament</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie</b>
Dostarlimab		500 mg solution à diluer pour perfusion	En perfusion intraveineuse.	500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1000 mg toutes les 6 semaines.

(1) Lorsqu'un médicament générique est disponible, seul le nom DCI (Denomination Commune Internationale) doit être indiqué. Le choix du nom commercial ou du nom de marque utilisé dans l'essai est à la discréTION du centre invetigateur.

### Schémas thérapeutiques :

- **Dans le bras expérimental (A),** le dostarlimab sera administré par voie intraveineuse à une dose de 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivi de 1000 mg toutes les 6 semaines pour les cycles suivants, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le décès, la décision de l'investigateur, la décision du patient ou pendant une durée maximale de 24 mois.  
  
Le délai entre la randomisation et le début du premier cycle de traitement ne doit pas dépasser 7 jours.
- **Dans le bras de contrôle (B),** les patients recevront la chimiothérapie standard selon les protocoles suivants :
  - Adénocarcinome duodénal et de l'intestin grêle : mFOLFOX6, FOLFIRI ou XELOX.
  - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œso-gastrique avec un score CPS <5 : FOLFOX ou XELOX ou TFOX.
  - Adénocarcinome pancréatique : FOLFIRINOX, gemcitabine-nab-paclitaxel ou gemcitabine en monothérapie.
  - Adénocarcinome de l'ampoule de Vater : cisplatine et gemcitabine ou CAPOX or mFOLFOX6.
  - Carcinome adrénocortical : étoposide-cisplatine-doxorubicine ou mitotane.
  - Carcinome de site primitif inconnu : cisplatine et gemcitabine ou carboplatine et paclitaxel.
  - Carcinome neuro-endocrine de grade 3 de toutes origines primaires : étoposide-cisplatine ou étoposide-carboplatine.
  - Sarcome des tissus mous à l'exception des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : doxorubicine et ifosfamide ou doxorubicine en monothérapie. Pour le léiomyosarcome : doxorubicine et trabectedine.

### Durée du traitement:

Jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décision du patient ou de l'investigateur dans les deux bras.

Dans le bras expérimental et en cas de crossover, la durée maximale du traitement par dostarlimab sera de 2 ans.

### Escalade de dose (si applicable) : N/A

## E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

### NOMBRE DE PATIENTS A INCLURE REQUIS : 120

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du dostarlimab en tant que traitement de première ligne pour les cancers non colorectaux et non endométriaux métastatiques ou localement avancés avec instabilité des microsatellites (dMMR/MSI) par rapport aux soins standards. En raison de l'incertitude élevée concernant l'hypothèse dans le bras de contrôle, nous avons choisi de réaliser un essai comparatif randomisé de phase II avec la survie sans progression comme critère principal. Cet essai de phase II randomisé est dimensionné pour détecter un rapport de risque (HR – hazard ratio) de 0,55. Un total de 81 événements est nécessaire pour une puissance de 85 % pour détecter cette différence si elle est vraie en utilisant un test de logrank unilatéral au niveau de signification de 5 % et une randomisation 1:1 (bras A : bras B). La différence cible, les taux d'erreur de type I et II sont assouplis et compatibles avec les recommandations effectuées par Rubinstein pour un essai comparatif de phase II.

La durée médiane estimée de la SSP dans le bras de contrôle est de 6,5 mois. Pour la randomisation de 120 patients et un taux de recrutement d'environ 4 patients par mois, avec un suivi maximal de 36 mois par patient, nous prévoyons d'observer environ 81 événements après environ 32,2 mois à partir du début de l'étude.

L'analyse du critère principal sera effectuée une fois qu'environ 81 événements de survie sans progression auront été observés, ou 24 mois après l'inclusion du dernier patient randomisé selon ce qui survient en premier. Si moins de 81 événements sont observés avant la fin des 24 mois, la puissance statistique de l'étude sera réduite.

La randomisation sera stratifiée selon la tumeur primaire (duodénum et intestin grêle/gastrique/OGJ vs pancréas/ ampoule de Vater vs autre), le stade (localement avancé vs métastatique) et l'âge (<70 ans vs ≥70 ans).

Le calcul du nombre de patients nécessaire est fait par East v6.5 (@cytel corporation).

## Plan d'analyse statistique :

### ***Données démographiques et cliniques***

Les caractéristiques démographiques et cliniques seront présentées pour l'ensemble de la population et par bras en utilisant les statistiques habituelles. Les données quantitatives seront résumées par leur médiane, valeur minimale, valeur maximale et nombre de données manquantes. Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence, pourcentage et nombre de données manquantes.

### ***Population pour l'analyse***

La population en intention de traiter (ITT) comprend tous les patients randomisés et analysés dans le groupe de traitement auquel ils ont été assignés.

Les analyses de sécurité incluront tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

La population « crossover » est celle des patients du bras contrôle ayant reçu le traitement par dostarlimab après une progression de la maladie.

La population QoL comprend tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude et qui ont complété au moins le questionnaire de qualité de vie à l'inclusion et à une visite de suivi.

### ***Critère principal***

L'analyse du critère principal sera effectuée sur la population en intention de traiter (ITT) en utilisant une régression de Cox ajustée pour les facteurs de stratification de la randomisation. Cette analyse principale permettra de comparer la survie sans progression entre les deux bras de traitement. Le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté sera utilisé pour estimer le rapport de risque (HR) et son intervalle de confiance unilatéral à 95%.

L'approche de Kaplan-Meier sera utilisée pour estimer les taux de survie sans progression (SSP) et la médiane de SSP pour chaque bras de traitement.

## F) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS

### **Types d'échantillons**

#### **Échantillons tumoraux :**

- Des blocs FFPE de tumeur archivés (<2 ans) ou frais provenant de biopsie de la tumeur primaire ou des métastases sont obligatoires. Si aucun bloc tumoral n'est disponible, au moins 20 lames doivent être collectées (obligatoire).
- Une biopsie sera réalisée en cas de progression de la maladie, sauf si elle est techniquement et/ou médicalement impossible après discussion avec les investigateurs (bloc FFPE ou 20 lames).
- Pour les patients subissant une chirurgie pendant l'étude, un échantillon (bloc FFPE ou 20 lames) de la pièce opératoire doit être prélevé.  
Les lames doivent être coupées dans les 2 semaines précédant leur envoi.

**Pour l'analyse de l'exome :** Dix (10) sections non colorées d'une épaisseur de 5 µm provenant du bloc FFPE, ainsi qu'une lame HES entourant la zone tumorale.

**Pour l'analyse RNAseq :** Cinq (5) sections non colorées d'une épaisseur de 5 µm provenant du bloc FFPE, ainsi qu'une lame HES entourant la zone tumorale.

**Pour l'immunohistochimie :** Cinq (5) sections non colorées d'une épaisseur de 4 µm provenant du bloc FFPE (idéalement, envoyer le bloc pour une découpe fraîche avant la coloration en immunohistochimie).

Si le matériel disponible n'est pas suffisant pour effectuer le séquençage de l'exome, le séquençage ARN et l'immunohistochimie, c'est-à-dire s'il n'y a pas au moins 20 sections non colorées dans le bloc existant, les patients seront invités à réaliser une nouvelle biopsie dans le cadre de l'étude principale (critère d'inclusion n°6), si jugée cliniquement appropriée par l'investigateur.

#### **Échantillons de sang:**

Des échantillons de sang seront prélevés dans les deux bras lors de la visite d'inclusion, à la semaine 6, à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines (à chaque évaluation de la tumeur) pendant la première année de la période de traitement, lors de la visite de fin de traitement (uniquement pour les patients ayant terminé la phase de traitement de 2 ans) et lors de la progression de la maladie :

- 1 tube sec (6 mL) (sans gel) pour la collecte du sérum et de microvésicules,
- 1 tube d'héparine (6 mL) pour la collecte du plasma,
- 1 tube Streck (10 mL) pour l'ADNtc (obligatoire). Un tube Streck additionnel pour l'ADNtc est également prélevé à la semaine 9.

*Remarque : Les patients randomisés dans le groupe B standard qui recevront du dostarlimab en 2<sup>ème</sup> ligne (crossover) continueront à effectuer des prélèvements sanguins **selon le même calendrier**.*

Pour l'analyse de séquençage de l'exome, un échantillon de sang sera prélevé dans un tube EDTA (4 mL) lors de la visite d'inclusion.

Les échantillons sanguins seront préparés localement dans les centres investigateurs, répartis en aliquots et conservés à -80°C jusqu'à leur envoi.

#### **Collecte des selles :**

La collecte des selles sera réalisée lors de la visite d'inclusion (baseline), à 6 semaines (lors de la première évaluation de la tumeur), après 1 an de traitement, et lors de la progression de la maladie. Les échantillons de selles seront répartis en aliquots et conservés à -80°C jusqu'à leur traitement ultérieur. Un questionnaire sera complété par le patient aux mêmes visites que les prélèvements de selles.

## G) DURÉE DE L'ESSAI

**Période de recrutement :** 30 mois

**Durée de traitement de l'étude :** Jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décision du patient ou de l'investigateur dans les deux bras.

Dans le bras expérimental et en cas de crossover, la durée maximale du traitement par dostarlimab sera de 24 mois.

**Période de Suivi :** maximum de 36 mois après la randomisation du dernier patient.

**Période d'évaluation du critère de jugement principal :** entre 32,2 mois et 54 mois

**Durée totale de l'essai (incluant le suivi):** 66 mois.

## CALENDRIER DES VISITES ET EXAMENS (SOA)

VISITES	Pre-inclusion	Inclusion /randomisation (baseline)	Période de traitement (jusqu'à 24 mois)								Fin de traitement <sup>b</sup>	Période de suivi (jusqu'à 36 mois max après la randomisation du dernier patient). <sup>c</sup>
			J1C1 <sup>a</sup>	J1C2	J1C3	J1C4	J1C5	J1C6	J1C7 to J1Cn (ou jusqu'à PD)			
JOURS – DOSTARLIMAB (±3 jours)	J-28	J0										Q16W
			<b>500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles</b>				<b>1000 mg toutes les 6 semaines pour les cycles suivants.</b>					
JOURS – CHIMIOTHÉRAPIE (±3 jours)			<b>Selon le schéma de chimiothérapie standard par cohorte</b>									
Consentement éclairé	X											
Critères d'inclusion / d'exclusion	X											
Randomisation		X										
<b>EXAMENS CLINIQUES</b>												
Données démographiques	X											
Poids et taille	X											
Examen clinique complet et signes vitaux	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Statut de performance ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Antécédents de cancer (diagnostic, traitements antérieurs, etc.)	X											
Antécédents médicaux	X											
Collecte des toxicités / événements indésirables / signes et symptômes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Collecte des traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Rapport pathologique avec HML1, HMSH2, HMSH6 et PMS2 <sup>d</sup>	X											
PCR pour MSI et NGS si disponible <sup>d</sup>	X											
<b>Examens paracliniques</b>												
Scanner thoraco-abdominal et pelvien	X				X		X	X	X	X <sup>f</sup>	X <sup>p</sup>	



(et si nécessaire, IRM, scintigraphie osseuse ou IRM cérébrale) <sup>e</sup>										
Évaluations tumorales selon les critères RECIST v1.1 <sup>g</sup>	X				X	X	X	X	X	X <sup>p</sup>
FEVG (sarcome des tissus mous -bras contrôle) <sup>q</sup>		X <sup>q</sup>			X <sup>q</sup>		X <sup>q</sup>			
Électrocardiogramme 12-ECG	X	Si cliniquement indiqué.								
<b>EXAMENS DE LABORATOIRE</b>										
Analyse hématologique <sup>h</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Analyse biochimique <sup>h</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation: TP, INR, TCA	X									
Fonction thyroïdienne : T3, T4, TSH	X									
Les marqueurs tumoraux (CEA, CA19.9, ou autres si indiqués)	X									
Test de grossesse β-HCG ou test urinaire pour les femmes en âge de procréer	X <sup>i</sup>		X <sup>i</sup>	X <sup>j</sup>						
Test VIH et hépatites	X									
<b>QUESTIONNAIRES SUR LA QUALITÉ DE VIE</b>										
Qualité de vie (EORTC QLQ-C30) <sup>k</sup>		X		X		X	X	X	X	
<b>COLLECTION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES</b>										
Consentement éclairé	X									
Échantillons tumoraux	X <sup>l</sup>							X <sup>m</sup>		
Échantillons sanguins <sup>n</sup>		X		X		X	X	X		
Échantillons de selles <sup>o</sup>		X		X				X		
<b>STATUT DE SURVIE</b>										
Statut de survie			X	X	X	X	X	X	X	X
Thérapie antinéoplasique subséquente			X	X	X	X	X	X	X	X

- a) Le délai entre la randomisation et le premier cycle de traitement ne doit pas dépasser 7 jours.
- b) La visite de fin de traitement aura lieu environ 28 jours après l'arrêt du traitement de l'étude, quel que soit le motif.
- c) La période de suivi durera jusqu'à 36 mois après la randomisation du dernier patient, avec des visites prévues toutes les 16 semaines jusqu'à 12 mois après la dernière visite de suivi du dernier patient.

- d) Un rapport pathologique avec les tests HML1, HMSH2, HMSH6 et PMS2 sera fourni par le site investigateur pour confirmer le statut de dMMR et/ou MSI-H par un comité de revue centralisé et validation par le promoteur avant l'inclusion. La confirmation du statut MSI se fera par PCR ou NGS (pour l'adénocarcinome gastrique et de la jonction œso-gastrique et l'adénocarcinome duodénal et de l'intestin grêle) et par séquençage de nouvelle génération (NGS) si disponible pour toutes les tumeurs primaires.
- e) Une tomodensitométrie (CT scan) est obligatoire pour chaque évaluation de la maladie. L'IRM doit être utilisée lorsque le CT scan est contre-indiqué ou pour l'imagerie cérébrale. La même méthode diagnostique doit être utilisée pour chaque évaluation tumorale tout au long de l'étude. L'imagerie devrait inclure le thorax, l'abdomen et le pelvis. (NB : Une scintigraphie osseuse ou une IRM cérébrale doit être réalisée pour les patients si c'est cliniquement indiqué).
- f) Un CT scan sera réalisé en cas de progression lors de la visite de fin de traitement.
- g) L'évaluation tumorale selon les critères RECIST v1.1 sera effectuée localement dans les deux bras lors de la visite de pré-inclusion et :
  - i) Toutes 6 semaines (+/- 7 jours) pendant les 12 premiers mois de la période de traitement
  - ii) Toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) après 1 an de traitement jusqu'à la fin des 2 années de traitement.
  - iii) Toutes les 16 semaines (+/- 7 jours) pendant la période de suivi jusqu'à un an après la dernière visite de suivi du dernier patient.

**Note: Les patients du bras de traitement standard B en crossover doivent subir une imagerie tumorale dans les 28 jours précédant le début du traitement par dostarlimab.**

- h) L'analyse biologique doit être effectuée comme suit :
  - i) Dans 14 jours précédent la première administration du traitement.
  - ii) Un prélèvement sanguin pour l'analyse en laboratoire peut être effectué jusqu'à 3 jours avant chaque administration du traitement.
  - iii) Les tests de laboratoires doivent être effectués comme décrit ci-dessous.

Catégorie de tests	Nom des tests
Hématologie	Numération des leucocytes, des erythrocytes, hémoglobine, hématocrite, numération des plaquettes, des lymphocytes, des neutrophiles.
Biochimie	Ionogramme, albumine, créatinine, clairance de la créatinine, protéines totales, bilirubine totale, bilirubine directe (uniquement si la bilirubine totale dépasse la limite supérieure de la normale), phosphatase alcaline, ALT, AST, GGT, LDH.

*Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.*

- i) Test sanguin à effectuer dans les 72 heures précédant la première dose de dostarlimab ou de chimiothérapie.



j) *Test de β-HCG dans l'urine ou le sérum à effectuer avant chaque injection de dostarlimab ou de chimiothérapie.*

k) *Le questionnaire QLQ-C30 sera complété lors de l'inclusion, des évaluations tumorales et à la fin du traitement.*

*Les questionnaires ne seront collectés que pour les patients en première ligne thérapeutique dans les deux bras (sans collecte pour les patients crossover passant à un traitement de deuxième ligne).*

- l) *Un bloc de tissu tumoral d'archive (<2 ans) ou frais provenant d'une biopsie de la tumeur primaire ou des métastases est obligatoire. Si le bloc tumoral n'est pas disponible, au moins 20 lames doivent être collectées. L'échantillon tumoral doit être prélevé lors de la visite de pré-inclusion pour l'analyse centralisée du statut MSI-H (NGS) et pour l'étude complémentaire (obligatoire). Notez que pour les patients subissant une chirurgie pendant l'étude, une biopsie doit être réalisée.*
- m) *Une biopsie doit être réalisée en cas de progression de la maladie, sauf si cela est techniquement impossible après discussion avec les coordonnateurs.*
- n) *La collecte d'échantillons sanguins doit être effectuée pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) (obligatoire) et pour l'étude ancillaire lors de l'inclusion, de l'injection du traitement à la 6<sup>ème</sup> semaine, à la 12<sup>ème</sup> semaine, puis toutes les 6 semaines (à chaque évaluation tumorale) pendant la première année de la période de traitement, à la fin du traitement (uniquement pour les patients ayant terminé la phase de traitement de 2 ans) et en cas de progression de la maladie. Pour l'ADNtc, un échantillon de sang supplémentaire sera collecté à la 9<sup>ème</sup> semaine.*
- o) *La collecte d'échantillons de selles et la complétion du questionnaire associé seront effectuées lors de la visite d'inclusion, à 6 semaines (lors de la première évaluation tumorale), après 1 an de traitement, et en cas de progression de la maladie.*
- p) *Examen radiologique par CT scan et une évaluation tumorale selon RECIST v1.1 seront à effectuer lors des visites de suivi pour les patients non progresseurs.*
- q) *Pour les patients de la cohorte sarcome des tissus mous randomisés dans le bras de contrôle et traités par la doxorubicine, la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) devra être réalisée après 3 et 6 cycles de traitement. La doxorubicine sera arrêtée après 6 cycles.*