

## Protocole Pan-MSI-ACSE - Résumé en langage profane

**Promoteur : UNICANCER**

**Version du protocole (numéro et date) : 1.1 – 19-FEV-2024**

**Titre de l'essai :** 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.

**Numéro UE de l'essai : 2023-505298-34-00**

### 1. Rationnel de l'essai

Les tumeurs avec un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité des microsatellites (MSI) sont généralement causées par des mutations héréditaires caractérisées par une instabilité génomique due à une défaillance de la réparation des erreurs produites au cours de la réplication de l'ADN. Elles sont principalement observées dans les cancers du côlon, le cancer du rectum et de l'endomètre ainsi que rarement dans d'autres types de cancers (le cancer du duodénum et de l'intestin grêle, le cancer de l'estomac, la jonction œsogastrique le cancer du pancréas, les voies biliaires et plusieurs d'autres types de cancers).

Bien que la chimiothérapie ait permis d'améliorer la survie et la qualité de vie de nombreux patients en tant que traitement standard en première ligne de ce type de tumeurs dMMR/MSI, il arrive malheureusement que la maladie progresse malgré le traitement. Après un échec de la chimiothérapie, les options thérapeutiques deviennent généralement plus limitées et souvent inefficaces.

Le cancer colorectal avec le cancer de l'endomètre métastatique sont les deux cancers dMMR/MSI pour lesquels l'immunothérapie (dostarlimab, pembrolizumab), une nouvelle option thérapeutique reposant sur l'utilisation d'anticorps administrés au patient pour venir aider ses propres défenses à éliminer le cancer, est déjà autorisée. Pour les autres tumeurs dMMR/MSI primaires avancées, les données sur l'immunothérapie ne sont disponibles ni en première intention ni en ligne avancée de traitement, et aucune étude comparant l'immunothérapie à la chimiothérapie standard n'est disponible à l'heure actuelle.

#### 1. Objectif principal

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie, le dostarlimab, en tant que traitement de première ligne du cancer dMMR/MSI localement avancé ou métastatique non colorectal et non endométrial, par rapport au traitement standard, la chimiothérapie.

#### 2. Objectifs secondaires

L'essai évaluera également chez les patients recevant le dostarlimab ou la chimiothérapie :

- la réponse au traitement, la survie globale, la sécurité des traitements ainsi que la qualité de vie.
- l'efficacité du dostarlimab chez certains patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie standard et qui recevront en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement le dostarlimab, à condition qu'ils soient éligibles.

#### 3. Critère d'évaluation principal de l'essai

Le critère de jugement principal sera le temps écoulé entre la date d'attribution du traitement et la progression de la maladie ou le décès, selon l'événement qui survient en premier.

#### 4. Critères d'évaluation secondaires de l'essai

La proportion de patients ayant obtenu une meilleure réponse au traitement (complète ou partielle) ainsi que la durée de cette réponse seront calculées. La survie globale correspondra au délai entre la date d'attribution du traitement et le décès, quelle qu'en soit la cause. La qualité de vie des patients sera évaluée par le biais de questionnaires. La tolérance au traitement sera évaluée en analysant la survenue des effets secondaires.

## 5. Population cible de l'essai

Patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique non résécable (tumeur qui ne peut pas être enlevée au moyen de la chirurgie) en première ligne de traitement avec une anomalie génétique confirmée dMMR/MSI : cancer du duodénum et de l'intestin grêle, cancer de l'estomac et de la jonction œsogastrique, cancer du pancréas, cancer de l'ampoule de Vater, carcinome corticosurrénalien, cancer de site primaire inconnu, carcinome neuroendocrine de toutes origines, ou un sarcome des tissus mous à l'exception des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Ces patients ne devront pas avoir préalablement reçu un traitement systémique pour leur maladie avancée, être en bon état général de santé avec des fonctions rénales/hépatiques normales, sans antécédents de maladie auto-immune active ou d'une autre maladie grave non maligne et non contrôlée et ne doivent pas avoir reçu un traitement antérieur d'immunothérapie pour toute autre cancer.

## 6. Design de l'essai

Essai de phase II ouvert, randomisé (l'attribution du traitement aux patients est réalisée de façon aléatoire par tirage au sort), multicentrique et comparatif évaluant l'activité du dostarlimab par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients de la population cible.

Les patients éligibles seront randomisés en deux groupes : 1) un groupe expérimental recevant 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 ; 2) un groupe contrôle recevant la chimiothérapie conformément aux soins standards.

Le/la patient(e) dont la maladie progresse sous chimiothérapie aura la possibilité de recevoir le traitement expérimental dostarlimab après une période de 28 jours s'il/elle est éligible.

Tous les patients inclus dans l'étude seront traités jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à leur retrait de l'étude pour quelque raison que ce soit.

La durée totale de la participation à cet essai dépendra du groupe de traitement auquel le/la patient(e) sera assigné(e). Cette durée ne dépassera pas 60 mois après le tirage au sort du traitement incluant une durée maximale de traitement de 24 mois notamment pour le dostarlimab et un suivi entre 12 et 36 mois maximum.

## 7. Interventions

Après signature du consentement, 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. Les patients seront ensuite randomisés pour recevoir le traitement qui leur sera alloué.

Pour recevoir son traitement, le/la patient(e) devra se rendre à l'hôpital. A chaque visite des examens médicaux seront réalisés avant l'administration du traitement pour vérifier son état de santé général ainsi que sa tolérance au traitement. Une évaluation radiologique de la maladie sera effectuée toutes les 6 semaines, pendant la première année de traitement puis toutes les 12 semaines pendant la deuxième année de traitement. Après l'arrêt du traitement, les patients seront suivis à l'hôpital toutes les 16 semaines jusqu'à la fin de l'essai.

Les procédures utilisées lors de cet essai sont généralement pratiquées dans la prise en charge courante des patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique (prises de sang, scanner, électrocardiogramme...). Par ailleurs, des informations seront collectées au moyen d'un questionnaire portant sur la qualité de vie du /de la patient(e).

## 8. Aspects éthiques relatifs aux essais cliniques, notamment le bénéfice escompté pour le/la patient(e) ou le groupe de patients représenté par les patients de l'étude ainsi que la nature et l'étendue du fardeau et des risques

Le rapport bénéfices-risques est positif pour les patients qui participent à l'étude et notamment dans le groupe de traitement expérimental, le dostarlimab (incluant les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie et qui pourront bénéficier également du dostarlimab).

L'efficacité du dostarlimab en monothérapie a été montrée chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec une mutation MSI/dMMR en progression après ou pendant une chimiothérapie. Le traitement est bien toléré avec peu d'effets secondaires graves.

La possibilité aux patients d'accéder à un traitement innovant et prometteur pourrait offrir des avantages par rapport au traitement standard actuel. Cela pourrait se traduire par un meilleur contrôle de la maladie et une amélioration de la qualité de vie des patients.