



Stratégie d'attente et de surveillance «Watch-and-wait» pour initier une immunothérapie à base de dostarlimab dans l'adénocarcinome œso-gastrique localisé avec déficience du système Mismatch Repair (dMMR) et /ou instabilité des microsatellites élevée (MSI-H): Etude GERCOR de phase II, deux-cohortes, en ouvert

DEWI G-123

RESUME D'ÉTUDE CLINIQUE

EU CT Numéro: 2023-506102-39-00

Promoteur :	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France
Contact Médical :	Dr Marie-Line GARCIA LARNICOL GERCOR Tél.: +33 (01) 40 29 85 04; Email: marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
Investigateur Coordonnateur/Principal :	Prof Thierry ANDRE Département d'Oncologie Médicale, Hopital Saint-Antoine 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tél: +33 (0) 1 49 28 29 54 Email: thierry.andre@aphp.fr
Pathologiste référent :	Prof Isabelle BROCHERIOU Département d'anatomie et de pathologie, Hôpital La Pitié Salpêtrière, 75013, Paris, France Email: isabelle.brocheriou@aphp.fr
Chirurgien référent :	Prof Jérémie LEFEVRE Département de chirurgie digestive, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Email: jeremie.lefevre@aphp.fr
Gastro-entérologue référent :	Dr Marine CAMUS Département d'endoscopie, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Email: marine.camus@aphp.fr
Méthodologiste(s)/ Statisticien(s)	Dewi VERNEREY , PhD Méthodologie et Qualité de Vie en Oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email: dvernerey@chu-besancon.fr

Résumé version 3.1 2025/04/22



RÉSUMÉ

NOM DE L'ÉTUDE NUMERO EU CT	DEWI GERCOR G-123 2023-506102-39-00
TITRE	Stratégie d'attente et de surveillance «Watch-and-wait» pour initier une immunothérapie à base de dostarlimab dans l'adénocarcinome œso-gastrique localisé avec déficience du système Mismatch Repair (dMMR) et /ou instabilité des microsatellites élevés (MSI-H): Etude GERCOR de phase II, deux cohortes, en ouvert (DEWI).
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Prof Thierry ANDRE Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France
INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>Justificatif de l'étude de phase II</p> <p>En France, l'incidence et la mortalité causées par le cancer gastrique (sans inclure les cancers du bas œsophage) sont respectivement de 7,140 nouveaux cas et 5,013 décès. Chez les patients présentant un adénocarcinome résécable gastrique ou de la jonction œso-gastrique (JOG), la chirurgie radicale est la seule option curative. Malgré l'évolution des traitements avec les stratégies multimodales, l'adénocarcinome gastrique ou OGJ reste l'une des tumeurs malignes les plus mortelles avec des taux de survie à 5 ans atteignant seulement 22 %. Lorsque la maladie est localisée, la chimiothérapie périopératoire avec des agents cytotoxiques est la stratégie privilégiée car elle augmente le taux de survie globale (SG). Les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou OGJ avec un phénotype MSI (microsatellite instability = instabilité des microsatellites) ou dMMR (deficient mismatch repair = déficit de réparation des mésappariements) représentent jusqu'à 10 % des cancers oesophagogastrique (OGC) opérables, soit à l'échelle de la France environ 500 patients chaque année. Cependant, le phénotype MSI ou le statut dMMR est un facteur pronostique favorable pour les patients avec OGC. Pour ces patients, la combinaison de chimiothérapie cytotoxique recommandée (péri-opératoire ou adjuvante) semble inefficace voire délétère comme cela a été suggéré dans trois études et notamment dans la post méta-analyse de Pietrantonio et al., incluant l'analyse post hoc de l'essai MAGIC.</p> <p>Les adénocarcinomes gastriques ou OGJ sont divisés en quatre sous-types moléculaires, le sous-type MSI représentant 5 % à 20 % de tous les cancers</p>

	<p>gastriques, selon le stade. Il est maintenant bien établi que le phénotype MSI est le marqueur de la réponse à l'immunothérapie.</p> <p>L'évaluation du traitement par pembrolizumab seul pour le traitement de l'adénocarcinome gastrique dMMR/MSI ou de l'OGJ dans les essais KEYNOTE-059 (n = 7), KEYNOTE-061 (n = 15) et KEYNOTE-062 (n = 14) a démontré l'ORR de 57,1 %, 46,7 % et 57,1 %, respectivement. La médiane de survie sans progression (SSP) pour le pembrolizumab n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 1,1 mois à NR) dans KEYNOTE-059 et était de 17,8 mois (IC à 95 %, 2,7 mois à NR) dans KEYNOTE-061 et de 11,2 mois (IC à 95 %, 1,5 mois à NR) KEYNOTE-062.</p> <p>L'association péri-opératoire de l'immunothérapie (association pré-opératoire de nivolumab et ipilimumab, nivolumab post-opératoire seul) dans l'adénocarcinome gastrique localisé dMMR/MSI- élevée (MSI-H) OGJ T2-T4 NxM0 a été évaluée dans une étude de phase II en ouvert GERCOR NEONIPIGA. L'objectif principal était le taux de pCR (réponse complète pathologique). Entre octobre 2019 et juin 2021, 32 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique/OGJ dMMR/MSI-H ont été inclus. Avec un suivi médian de 14,9 mois (IC à 95 %, 10,6-17,6), 32 patients ont reçu une immunothérapie néoadjuvante. Des événements indésirables de grade 3-4 reliés au traitement néoadjuvant sont survenus chez six patients (19 %). Vingt-neuf patients ont été opérés ; les trois patients qui n'ont pas été opérés ont eu une réponse endoscopique complète avec des biopsies indemnes de tumeur et un scanner normal (deux ont refusé la chirurgie, un patient avait des métastases à l'inclusion). Le taux de morbidité chirurgicale (classification de Clavien-Dindo) était de 55 % (un décès postopératoire). Les 29 patients ont eu une résection R0 et 17 (59%) ont eu une pCR (ypT0N0). Les grades de régression tumorale selon Becker 1a, 1b, 2 et 3 ont été observés respectivement chez 17 patients, trois (dont deux ypT0N1), deux et sept patients. Sur les 29 patients opérés, 23 ont reçu un traitement adjuvant par nivolumab. Lors de l'analyse de la base de données, aucun patient n'était en rechute et un seul est décédé sans rechute. L'étude a montré que le traitement néoadjuvant à base de nivolumab et d'ipilimumab est faisable et associé à aucune toxicité inattendue et à un taux de pCR élevé chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique/OGJ résécable dMMR/MSI-H.</p> <p>Le dostarlimab est un inhibiteur de mort programmée (PD-1) approuvé en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE)</p>
--	---

	<p>récurrent/avancé dMMR qui a progressé pendant ou après un traitement à base du platine ou chez les patients porteurs de tumeurs solides qui ont progressé pendant ou après un traitement antérieur, sans option thérapeutique alternative satisfaisante. L'étude GARNET, en ouvert, monobras, multicentrique de phase 1/2 a inclus des patientes atteintes de cancer de l'endomètre dMMR et de tumeurs solides non endométriales. Le suivi médian était de 27,7 mois. Les patients ont reçu 4 cycles à 500 mg de dostarlimab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, puis 1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie, arrêt ou retrait de consentement. Le taux de réponse de 44 % (n = 327 IC, 38,6 % à 49,6 %) est cohérent pour tous les types de tumeurs avec des taux de réponse comparables. L'ORR était cohérent dans les tumeurs solides CE et non CE. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte, avec une probabilité de maintien de la réponse à 2 ans de 84,7 %, démontrant la durabilité des réponses pour les répondeurs. La courbe PFS KM commence à atteindre un plateau juste en dessous de la médiane, ce qui correspond à l'observation d'une RC et d'une RP maintenues chez la majorité des patients qui ont atteint l'ORR. Dans cette étude, le profil de sécurité était gérable (16,3 % des patientes (59/363) ont présenté un TRAE de grade ≥ 3). Pour le cancer gastrique et OGJ (n = 21), l'ORR était de 45,5 % avec une durée médiane de réponse non atteinte, une SSP médiane de 5,5 mois et une SG de 20,1 mois.</p> <p>Indépendamment du caractère MSI ou dMMR de la tumeur, la morbidité observée après gastrectomie oncologique/OGJ (partielle ou totale) est élevée avec principalement des fistules et des sténoses anastomotiques. La mortalité et la morbidité globales à 90 jours de la gastrectomie sont comprises entre 5 % et 7 % et 30 % et 45 % respectivement, avec une ré-intervention nécessaire chez 7 % et 9,1 % des patients, avec plus de mortalité et de morbidité si lésion de la jonction œso-gastrique et procédure de Lewis Santy avec thoracotomie. Les fistules anastomotiques peuvent être traitées médicalement, mais les patients sont exposés à la péritonite et à la dénutrition. La qualité de vie après une gastrectomie ou une œso-gastrectomie est altérée avec une perte de poids fréquente, une possibilité de dumping syndrome, des nausées, des vomissements et la nécessité de supplémentation en vitamine B12.</p> <p>Il a été démontré que les patients de plus de 70 ans bénéficient des mêmes avantages d'un traitement radical par rapport aux patients plus jeunes, avec</p>
--	---

	<p>plus de morbidités. Une approche individualisée des décisions de traitement est nécessaire pour améliorer les résultats, en particulier chez les patients âgés.</p> <p>Compte tenu 1. du taux de morbidité associé à l'oeso-phago-gastrectomie/gastrectomie et de l'impact négatif sur la qualité de vie des patients et la connaissance 2. de la grande efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires chez les patients atteints d'une tumeur localisée, on envisage dans cette étude, de ne pas faire de chirurgie d'exérèse de l'organe (Estomac ou jonction oeso-gastrique) chez les patients atteints d'adénocarcinome gastrique/OGJ dMMR/MSI localisé avec réponse complète à l'endoscopie et biopsies exemptes de cellules tumorales après traitement par dostarlimab. Cette stratégie évalue la stratégie « watch-and-wait », déjà évalué dans le cancer du rectum avec le dostarlimab. Compte tenu de ce qui précède et en incluant l'efficacité et la faible toxicité du dostarlimab chez les patients atteints d'adénocarcinome dMMR/MSI, nous proposons d'évaluer cette stratégie « watch-and-wait » dans cette population après traitement par dostarlimab.</p> <p>Par conséquent, nous avons conçu cette étude de phase II pour évaluer le dostarlimab avec une approche de surveillance et d'attente pour les patients atteints d'un adénocarcinome localisé dMMR/MSI gastrique ou OGJ.</p> <p>Justification de l'étude de cohorte des patients inaptes « unfit » à la chirurgie</p> <p>Le score G8 n'est pas conçu pour prédire l'inclusion dans une étude ; il permet plutôt de déterminer si un patient doit consulter un onco-gériatre pour définir le meilleur traitement ou la meilleure stratégie thérapeutique en fonction de l'âge et de la comorbidité. Il faut noter qu'il est très rare d'avoir un score ≥ 14 au-delà de 75 ans.</p> <p>Il a été démontré que les patients de plus de 70 ans, qui sont plus souvent dMMR/MSI-H que les plus jeunes, tirent des bénéfices similaires d'un traitement radical s'ils sont aptes à subir une intervention chirurgicale, par rapport aux patients plus jeunes, bien qu'ils soient confrontés à davantage de morbidités. Par conséquent, une approche individualisée des décisions thérapeutiques est nécessaire pour améliorer les résultats chez les patients âgés.</p> <p>Les patients âgés atteints d'un cancer gastrique ou OGJ qui subissent une chirurgie gastro-intestinale peuvent connaître des résultats postopératoires</p>
--	--

	<p>plus défavorables que les patients plus jeunes. Il est donc essentiel d'évaluer le risque de la chirurgie gastro-intestinale, en particulier chez les patients âgés atteints de cancer gastrique. La prévalence de la fragilité augmente avec le vieillissement. La fragilité, définie comme un état cliniquement reconnaissable des adultes âgés présentant une vulnérabilité accrue due au déclin de la réserve physiologique et de la fonction de plusieurs systèmes organiques associé à l'âge, peut être un outil précieux pour l'évaluation préopératoire des risques chez les patients atteints d'un cancer gastrique.</p> <p>Les préférences des patients en matière de traitement de maintien en vie se concentrent généralement sur des interventions spécifiques. Cependant, les résultats des traitements influencent également le choix des médecins et les préférences des patients, ce qui les amène à refuser une intervention chirurgicale en raison des risques opératoires (morbidité et mortalité) et du risque de détérioration de la qualité de vie après l'intervention.</p> <p>Une étude rétrospective a été menée pour évaluer les schémas de traitement et les résultats des patients âgés non métastatiques atteints de cancer gastrique (âge ≥ 75 ans) en Alberta, au Canada, qui ont subi une intervention chirurgicale dans une population estimée apte à subir une intervention chirurgicale. La SG à 5 ans pour le groupe chirurgie était de 38,9%. Dans une autre étude rétrospective qui visait à évaluer les schémas de traitement et les résultats des patients âgés non métastatiques atteints de cancer gastrique (âge ≥ 80 ans) en France, le taux de SG à 5 ans était de 10 % après une chirurgie gastrique.</p> <p>Ces différences mettent en évidence l'hétérogénéité des populations de patients âgés et soulignent l'importance de prendre en compte la fragilité de base et le risque de décès prématuré lors de l'interprétation des résultats. Ainsi, les attentes concernant la survie et les hypothèses sur le critère d'évaluation principal peuvent ne pas être directement comparables entre l'étude actuelle et la cohorte de patients inaptes à la chirurgie, et devraient être ajustées pour refléter les vulnérabilités spécifiques de chaque population.</p> <p>Il s'agit d'une étude de phase II nationale, multicentrique, ouverte, à deux cohortes, incluant des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique/OGJ localisé de type MSI et/ou dMMR. Les patients seront inclus dans les centres participants, qui effectueront les traitements.</p>
BUT DE L'ETUDE	Principale cohorte initiale : Évaluer le dostarlimab avec une approche de stratégie surveillance et attente «Watch-and-wait» pour les patients atteints

	<p>d'un adénocarcinome localisé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique dMMR/MSI.</p> <p>Cohorte supplémentaire « unfit » : (patients « unfit » à la chirurgie)</p> <p>Évaluer l'efficacité du dostarlimab chez les patients âgés (> 70 ans) atteints d'adénocarcinome gastrique ou OGJ localisé dMMR/MSI-H, jugés inadaptés à la chirurgie.</p>
PHASE CLINIQUE	Phase II
MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL(AUX)	DOSTARLIMAB
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<p>Primaire</p> <p>Principale cohorte initiale : Évaluer la réponse clinique complète (CCR) à 1 an définie comme le taux de patients vivants à 1 an du début du traitement par dostarlimab, sans chirurgie d'exérèse de leur tumeur, exempts de progression de la maladie (locorégionale ou métastases), et dont toutes les biopsies sont négatives, avec une endoscopie de stade 3 ou 4 (grade endoscopique).</p> <p>Cohorte supplémentaire « unfit » : Évaluer la RCC à 1 an, définie comme le taux de patients qui, 1 an après le début du traitement par le dostarlimab, sont en vie, ne présentent pas de progression de la maladie (locorégionale ou métastatique), ont toutes les biopsies négatives et présentent une rétrogradation de l'endoscopie au stade 3 ou 4 (grade endoscopique).</p> <p>Secondaires</p> <p>Principale cohorte initiale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer le nombre de patients qui n'ont pas subi de chirurgie pour la résection de la tumeur sans métastase à distance à des visites précises (12 mois et 24 mois), ▪ Évaluer le nombre de patients qui n'ont pas subi de chirurgie pour la résection tumorale en raison de métastases à distance à des visites précises (12 mois et 24 mois), ▪ Évaluer la réponse pathologique (grade de régression tumorale selon la classification de Becker) sur la pièce opératoire lors d'une chirurgie de la tumeur primitive, ▪ Évaluer la survie sans événement (EFS), le délai avant l'échec du traitement (TTF) et la survie globale (SG) pour l'ensemble de la population,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer la survie sans maladie (SSM) en cas de chirurgie de la tumeur primitive avec et sans traitement adjuvant par dostarlimab, ▪ Évaluer la sécurité du dostarlimab selon les Critères de terminologie communs du National Cancer Institute pour les événements indésirables [NCI CTCAE] v5.0, ▪ Évaluer la morbidité en cas de chirurgie (complication ou décès survenant dans les 90 jours postopératoires selon la classification de Clavien Dindo), ▪ Évaluer la qualité de vie (QVLS) par les questionnaires EORTC Core Quality of Life (EORTC QLQ-C30) et EORTC œsophago-gastrique (EORTC QLQ-OG25) chez des patients opérés ou non opérés. <p>Cohorte supplémentaire « unfit »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer la survie sans progression (PFS), ▪ Évaluer le temps jusqu'à l'échec du traitement (TTF), ▪ Évaluer la SG, ▪ Évaluer la sécurité du dostarlimab selon le NCI CTCAE v5.0, ▪ Évaluer la qualité de vie (QVLS) des patients à l'aide des questionnaires EORTC QLQC30 et EORTC QLQ-OG25, ▪ Évaluer le nombre de jours passés à l'hôpital (DIH) en relation avec la jonction oeso-gastrique et l'adénocarcinome gastrique au sein de la population fragile. <p>Exploratoires (identique dans les deux cohortes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluer l'efficacité du dostarlimab selon des biomarqueurs tumoraux sélectionnés : <ul style="list-style-type: none"> - Expression de PD-1 et PD-L1 (pour PD-L1, score positif combiné [CPS] en plus du score de proportion tumorale [TPS]) ; ≥ 1 % et ≥ 5 % versus aucune expression), - CD3+, CD8+ et FOXP3 (haute expression versus basse expression), et signature inflammatoire sur RNAseq ▪ Évaluer si l'expression de PD-L1, PD-1, anti-CTL4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO et TIGIT pourrait être prédictive de la réponse des patients, ▪ Évaluer la présence de ANDtc et sa valeur prédictive et pronostique à l'inclusion, pendant le traitement et le suivi ▪ Evaluer le protéome sanguin à la Baseline et pendant le traitement,
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer la signification prédictive et pronostique de MSI/dMMR Lynch par rapport aux tumeurs sporadiques (les syndromes de Lynch définis comme des mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements et les cas sporadiques comme ceux sans mutation germinale, sans mutation MLH1 en l'IHC et avec hyperméthylation du promoteur hMLH1).
CRITERES D'EVALUATION DE L'ÉTUDE	<p>Primaire</p> <p>Principale cohorte initiale</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de patients qui obtiennent une CCR 1 an après le début du traitement par dostarlimab. <p>Cohorte supplémentaire « unfit »</p> <ul style="list-style-type: none"> Taux de patients qui obtiennent une RCc 1 an après le début du traitement par le dostarlimab. <p>Secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Nombre de patients qui n'ont pas subi de chirurgie de résection tumorale sans métastase à distance à des visites précises (12 mois et 24 mois), Nombre de patients qui n'ont pas subi de chirurgie pour résection tumorale avec des métastases à distance à des visites précises (12 et 24 mois), Réponse pathologique (grade de régression tumorale selon la classification de Becker) sur la pièce opératoire, lors d'une intervention chirurgicale réalisée pour la résection tumorale primitive, EFS, TTF et OS pour l'ensemble de la population, DFS en cas de chirurgie de tumorale primitive avec et sans traitement adjuvant par dostarlimab, Sécurité du dostarlimab selon NCI CTCAE v5.0, Morbidité en cas de chirurgie (complication ou décès survenant dans les 90 jours postopératoires selon la classification de Clavien Dindo), QVLS par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-OG25 chez des patients ayant subi ou non une intervention chirurgicale. <p>Cohorte supplémentaire « unfit » :</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, TTF, OS, Sécurité du dostarlimab selon le NCI CTCAE v5.0,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HRQoL par les questionnaires EORTC QLQC30 et EORTC QLQ-OG25, ▪ DIH, en tenant compte des admissions initiales à l'hôpital et des réadmissions ultérieures. <p>Exploratoires (identique dans les deux cohortes)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité du dostarlimab selon des biomarqueurs tumoraux sélectionnés: <ul style="list-style-type: none"> - Expression de PD-1 et PD-L1, - CD3+, CD8+ et FOXP3, ▪ Association de l'expression de PD-L1, PD-1, anti-CTL4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO et TIGIT à la réponse des patients, ▪ Valeur pronostique de la présence de l'ADNtc, ▪ Protéome sanguin à la Baseline et pendant le traitement, ▪ Valeur pronostique de MSI/dMMR Lynch par rapport aux tumeurs sporadiques (syndrome de Lynch défini comme des mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements et cas sporadiques comme ceux sans mutation germinale, sans mutation MLH1 en IHC et avec hyperméthylation du promoteur hMLH1.
SCHÉMA DE L'ÉTUDE	<p>Etude de phase II nationale, deux-cohortes, en ouvert, multicentrique incluant des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique/OGJ localisé MSI-H et/ou dMMR.</p> <p>Les patients seront inclus dans les centres participants, qui effectueront le traitement.</p>
NOMBRE DE PATIENTS	<p>Principale cohorte initiale (phase II) : Un total de 59 patients sera inclus pour garantir un total de 53 patients évaluable.</p> <p>Cohorte supplémentaire « unfit » : Un total de 20 patients sera inclus.</p>
LA POPULATION DE L'ÉTUDE	<p>Les critères d'inclusion et d'exclusion sont identiques dans les deux cohortes, à l'exception des critères d'inclusion 3 et 4.</p>
CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	<p>Critères d'inclusion</p> <p>Le patient est éligible à l'inclusion uniquement si tous les critères suivants s'appliquent :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Capable de donner un consentement éclairé signé et daté, 2. ECOG PS de 0-1, 3. Age entre ≥18 :

	<p>Le patient âgé de plus de 70 ans est éligible pour participer à la cohorte principale initiale s'il respecte tous les critères et a un score G8 ≥ 14.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le patient de plus de 70 ans avec un score G8 < 14 doit bénéficier d'une consultation avec un onco-gériatre afin de déterminer le meilleur traitement ou la meilleure stratégie thérapeutique en fonction de l'âge et de la comorbidité. Après cette consultation, le patient est éligible pour la cohorte principale initiale s'il est « apte à la chirurgie » et s'il n'y a pas de contre-indication à une endoscopie UGI répétée avec biopsies (pas de changement par rapport au protocole initial) et s'il peut suivre le plan d'étude et les procédures décrites dans l'étude. ▪ Si un patient est âgé de plus de 70 ans, a un score G8 < 14 et est inapte à la chirurgie (selon l'avis onco-gériatrique et la conclusion de l'équipe multidisciplinaire [MDT]), le patient ne peut pas être inclus dans l'étude de phase II (cohorte initiale principale). Ce patient peut être inclus dans la cohorte supplémentaire inapte, le résultat du test G-CODE (Geriatric Core Dataset) étant obligatoire pour l'inclusion (le passage d'une cohorte à l'autre n'est pas autorisé). <p>NB : La cohorte de patients inaptes à la chirurgie pourrait être ouverte après la première évaluation des données de sécurité et d'efficacité par le comité de surveillance et de suivi (DSMB) de la cohorte initiale principale.</p> <p>4. Présente un adénocarcinome gastrique ou OGJ non métastatique prouvé histologiquement cT2 à T4, Nx, M0 après tomодensitométrie thorax-abdomen-pelvis (TAP-CT) et écho-endoscopie (EUS), réalisée dans les 6 semaines précédant l'inclusion, selon la 7^e édition de l'Union internationale contre le cancer ;</p> <p>NB1 : L'écho-endoscopie ne sera réalisée que si la tumeur n'est pas obstructive à l'endoscopie UGI ± une nouvelle endoscopie UGI avec 10 biopsies, photos (si pas faites lors de la première endoscopie UGI du diagnostic). Si elle est obstructive, la tumeur sera classée cT3 ou cT4 (dans le cas où la tumeur serait obstructive et empêcherait l'EUS, la tumeur sera classée T3N+, si elle n'envahissait pas les organes adjacents au scanner, car les tumeurs obstructives représentent une maladie localement avancée dans la grande majorité des cas dans les études précédentes). Dans ce cas, une nouvelle endoscopie UGI</p>
--	---

	<p>doit être réalisée avec 10 biopsies, des photos (si elles n'ont pas été faites lors de la première endoscopie GGI réalisée pour le diagnostic).</p> <p>NB2 : L'échoendoscopie n'est pas obligatoire/réalisée pour les patients inclus dans la cohorte supplémentaire «unfit». Le stade TNM sera déterminé par tomodensitométrie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. N'a pas de carcinose péritonéale (coéloscopie facultative ; recommandée en cas de doute au scanner), 6. N'a pas reçu de traitement antérieur (chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie) pour un adénocarcinome gastrique ou OGJ localisé, 7. Le statut de la tumeur est confirmé comme étant dMMR/MSI-H de la manière suivante : <ul style="list-style-type: none"> - Le statut d'expression de la protéine MMR sera évalué par immunohistochimie (IHC) avec quatre anticorps (anti-hMLH1, anti-hMSH2, anti-hMSH6, anti-hPMS2) selon les procédures locales. dMMR sera défini comme la perte de MLSH1 et PMS2, la perte de MSH2 et MSH6, ou la perte d'une seule protéine avec la présence de MSI-H. <p>L'analyse MSI sera réalisée par réaction en chaîne de la polymérase [PCR] à l'aide d'un panel pentaplex (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27 ; PROMEGA). MSI-H est défini comme une instabilité dans au moins deux des cinq marqueurs étudiés. Dans le cadre de cette étude, les échantillons présentant deux marqueurs instables feront également l'objet d'une analyse MMR par IHC. L'accord du promoteur (GERCOR) sur le statut dMMR/MSI est obligatoire pour inclure le patient (le dossier du patient [un courrier anonyme] doit être envoyé au promoteur. Le Sponsor enverra un courriel d'approbation/de refus pour l'inclusion du patient dans les 24 heures suivant la réception du courriel de l'investigateur. En cas de divergence entre l'IHC et la PCR, la décision finale concernant le statut dMMR/MSI sera prise par GERCOR ou l'investigateur coordinateur. L'accord du sponsor (GERCOR) est obligatoire pour inclure le patient. Le dossier du patient sera vérifié pour confirmer le statut MSI/dMMR avant inclusion [un fax anonymisé] et la confirmation de l'inclusion du patient sera envoyée par courrier à l'investigateur dans les 24h. En cas de divergence entre l'IHC et la PCR, la décision finale sur le statut</p>
--	---

	<p>dMMR/MSI sera prise par le GERCOR ou l'investigateur coordinateur,</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. A un statut hématologique adéquate : nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$; plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; hémoglobine ≥ 9 g/dL, 9. A une fonction rénale adéquate : taux de créatinine sérique $\leq 150 \mu M$ et clairance ≥ 30 ml/min (Modification of the Diet in Renal Disease [MDRD] ou Cockcroft et Gault), 10. A une fonction hépatique adéquate : $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine directe \leq LSN pour les participants ayant des taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN (inclusion possible si syndrome de Gilbert connu), phosphatase alcaline $< 5 \times$ LSN, alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN, 11. A un rapport international normalisé (INR), un temps de prothrombine (PT) et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) $\leq 1,5 \times$ LSN, à l'exception des patients sous traitement anticoagulant qui doit avoir un PT-INR-aPTT dans la plage thérapeutique jugé approprié par l'investigateur, 12. A une évaluation radiologique de la tumeur lors du dépistage effectuée dans les 28 jours avant l'inclusion selon RECIST version 1.1 par TDM thoracique, abdominale et pelvienne, montrant l'absence de maladie métastatique ou non opérable, 13. Une patiente est éligible si elle n'est pas enceinte ou si elle n'allait pas et si l'une des conditions suivantes s'applique : <ul style="list-style-type: none"> - Est une femme qui n'est pas en âge de procréer tel que défini : i/ ≥ 45 ans et n'a pas eu de règles depuis > 1 an, ii/ Aménorrhée depuis < 2 ans sans hystérectomie ni ovariectomie et a une valeur de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) correspond à la plage postménopausique lors de biologie d'inclusion, iii/ avoir eu une hystérectomie, une ovariectomie bilatérale ou une ligature des trompes bilatérale documentée et confirmée dans les dossiers médicaux ou confirmée par une échographie, imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie. La ligature des trompes doit être confirmée par les dossiers médicaux de la procédure réelle, sinon le patient doit remplir les critères des
--	---

	<p>critères d'inclusion 13. Les informations doivent être saisies de manière appropriée dans les documents sources du site,</p> <ul style="list-style-type: none"> - A un test sanguin de grossesse négatif dans les 72 heures précédant la première dose de dostarlimab, ET - Si la patiente est une femme en âge de procréer (WOCBP), la patiente doit accepter d'utiliser une forme de contraception hautement efficace dès l'entrée dans l'étude et tout au long du traitement de l'étude et jusqu'à 4 mois après la dernière dose de dostarlimab, <p>14. Un patient est éligible s'il accepte ce qui suit pendant le traitement de l'étude et pendant 4 mois après la dernière dose de dostarlimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - S'abstenir de donner du sperme, - Doit utiliser la contraception/barrière comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • Accepter d'utiliser un préservatif masculin lors d'un rapport sexuel avec une WOCBP qui n'est actuellement pas enceinte. • Accepter d'utiliser un préservatif masculin lors de toute activité permettant le passage de l'éjaculat à une autre personne, <p>15. Fournit des échantillons de tissus de la tumeur primitive (échantillons d'archives ou de biopsie fraîche) et des images/photos acquis lors de l'endoscopie UGI (obligatoires),</p> <p>Remarque : L'accord du patient sera spécifiquement demandé dans la notice d'information et le consentement éclairé pour que les images/photos issues de l'endoscopie puissent être utilisées en tant que données cliniques dans des publications, ces données seront utilisées de la même manière que les autres données personnelles. La confidentialité sera maintenue.</p> <p>16. Est disposé et capable de se conformer aux visites prévues, au calendrier de traitement, aux tests de laboratoire, aux biopsies tumorales et aux autres exigences de l'étude,</p> <p>17. Est inscrit dans un Système National de Santé (PUMa - Protection Universelle Maladie incluse).</p> <p>Critères d'exclusion</p> <p>Le patient n'est pas éligible à l'étude si l'un des critères suivants s'applique :</p>
--	--

	<ol style="list-style-type: none"> 1. A déjà reçu une thérapie anti-tumorale concomitante non planifiée (par exemple, chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, immunothérapie), 2. A reçu un traitement avec un médicament expérimental dans les 28 jours précédant l'entrée à l'étude, 3. A un traitement anticoagulant ou un trouble de l'hémostase contre-indiquant les biopsies pendant les endoscopies de l'étude, 4. A subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours (4 semaines) précédant la première dose du traitement à l'étude, 5. Présente d'autres maladies non malignes graves et non contrôlées (y compris une infection active) ou est considéré(e) comme un risque médical élevé en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active nécessitant un traitement systémique. Des exemples spécifiques comprennent, mais sans s'y limiter, une pneumopathie active non infectieuse ; arythmie ventriculaire incontrôlée ; infarctus du myocarde récent (dans les 90 jours); trouble convulsif majeur incontrôlé ; compression instable de la moelle épinière; syndrome cave supérieur ; ou tout trouble psychiatrique ou de toxicomanie qui interférerait avec la coopération ou avec les exigences de l'étude, 6. A d'autres pathologies malignes concomitantes ou antérieures autres que la maladie à l'étude, sauf comme indiqué ci-dessous : <ol style="list-style-type: none"> i/ carcinome in situ du col utérin traité, ii/ carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, iii/ cancer en rémission complète depuis > 3 ans, 7. Présente des métastases (maladie au stade M) quelle que soit la localisation, 8. Est enceinte ou allaite, 9. Présente une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 10. Avoir un résultat positif documenté à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), soit lors de la visite de pré-inclusion, soit dans les 3 mois précédant la première dose du traitement à l'étude, ainsi qu'une hépatite active connue, y compris le virus de l'hépatite B (VHB) aiguë ou chronique.
--	--

	<p>Exception : Pour les patients dont l'Ag HBs positif mais qui n'ont pas d'hépatite (ni aiguë ni chronique), un traitement antiviral est recommandé avant le traitement par le dostarlimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si le taux d'ADN du VHB est ≥ 500 UI/mL ou 2 500 copies/mL : un traitement antiviral est recommandé avant le début du traitement immunosuppresseur (grade A) et doit être initié dans les 3 semaines suivant le début du traitement immunosuppresseur ou, au plus tard, de manière concomitante (grade A). Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à 12 mois après la fin du traitement par le dostarlimab ou de toute autre thérapie immunosuppressive. - si le taux d'ADN du VHB est de 500 UI/mL ou 2 500 copies/mL : un traitement antiviral est recommandé avant de commencer le dostarlimab (grade A) et doit être instauré au plus tard simultanément (grade A). Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à 12 mois après la fin du traitement par le dostarlimab ou de toute autre thérapie immunosuppressive. <p>11. Présente une hépatite reliée au virus de l'hépatite C (VHC) avant l'inclusion,</p> <p>Remarque : Les patients positifs pour les anticorps du VHC ne sont éligibles que si le test PCR est négatif pour l'ARN du VHC</p> <p>12. Patient sous régime de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde judiciaire) ou sur décision administrative ou incapable de donner son consentement,</p> <p>13. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour une raison géographique, sociale ou une maladie psychiatrique.</p> <p>Le patient n'est pas éligible pour recevoir de l'immunothérapie si l'un des critères suivants s'applique :</p> <p>14. Est atteint d'une tumeur du pylore,</p> <p>Remarque : les tumeurs du pylore seront exclues en raison du risque élevé d'occlusion en cas de pseudo progression et de chirurgie associée,</p>
--	--

	<p>15. A des antécédents de maladie auto-immune, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite,</p> <p>Remarque : Les antécédents d'hypothyroïdie auto-immune avec une dose hormonale de substitution stable peuvent être éligibles.</p> <p>Remarque : Un diabète de type 1 contrôlé et stable sous insuline peut être éligible.</p> <p>16. A des antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (y compris une pneumopathie), de pneumopathie d'origine médicamenteuse, de pneumopathie organisée (c.-à-d. bronchiolite oblitérante, pneumonie organisée cryptogénique) ou signes de pneumopathie active lors des imageries de l'éligibilité,</p> <p>17. A reçu un vaccin vivant atténué dans les 14 jours précédant la première dose du traitement à l'étude ou une administration prévue pendant l'étude,</p> <p>18. A reçu un traitement antérieur avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, y compris des anticorps ou des médicaments ciblant CD137, CTLA-4, PD-1 ou PD-L1 ou d'autres voies de point de contrôle,</p> <p>19. A déjà subi une allogreffe de moelle osseuse ou une greffe d'organe solide,</p> <p>20. A reçu un traitement avec des corticostéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs systémiques (y compris, mais 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 doit recevoir des médicaments immunosuppresseurs systémiques pendant l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques ainsi que les doses de remplacement surrénalien > 10 mg d'équivalents quotidiens de prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.</p>
--	--

	<p>Remarque : Les patients qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques aigus à faible dose (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour les nausées) peuvent être inclus dans l'étude après l'approbation du contact médical.</p> <p>Remarque : Les sujets sont autorisés à utiliser des corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et par inhalation (avec une absorption systémique minimale). Les doses de stéroïdes de remplacement surrénalien, y compris des doses > 10 mg de prednisone par jour, sont autorisées. Une brève cure (moins de 3 semaines) de corticostéroïdes pour la prophylaxie (par exemple, allergie aux produits de contraste) ou pour le traitement d'affections non auto-immunes (par exemple, réaction d'hypersensibilité de type retardé causée par un allergène de contact) est autorisée.</p>
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE	<p>La stratégie décisionnelle de l'étude et les schémas des traitements pour la cohorte principale initiale et les cohortes supplémentaires « unfit » sont disponibles au-dessous du synopsis.</p> <p>Pour toute situation non décrite dans l'algorithme, contacter le promoteur pour la décision thérapeutique</p> <p>Schéma de traitement par le dostarlimab</p> <p>Après l'inclusion, tous les patients recevront</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dostarlimab à 500 mg toutes les 3 semaines (\pm 2-3 jours) pendant 4 cycles (C1-C4). <p>Une stratégie de traitement adaptative sera déterminée sur la base d'une évaluation clinique du patient aux semaines 12 (\pm1 semaine) et 24 (\pm1 semaine).</p> <p>Après 12 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si cCR, dans les deux cohortes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poursuite du dostarlimab avec une dose supérieure de 1000 mg toutes les 6 semaines pendant 2 cycles (C5-C6). • Si rétrogradation à l'endoscopie UGI (stade 2 à 3), et absence de PD et de métastases au TAP-CT, et quel que soit le résultat de la biopsie dans les deux cohortes :

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Poursuite du dostarlimab à 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (C5-C8). • Si SD ou PD locale/loco-régional au scanner TAP-CT, tumeur macroscopique à l'endoscopie UGI sans rétrogradation (stade 1), pas de métastases à distance et pas de cCR, dans la cohorte initiale principale : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Une chirurgie sera proposée. Après la chirurgie, si le rapport pathologique chirurgical indique une tumeur Becker-TRG 1a, 1b, ou 2 et selon le jugement de l'investigateur le dostarlimab à 1000 mg toutes les 6 semaines pendant 6 cycles (C5-C10) peut être administré et si Becker-TRG 3, le dostarlimab sera arrêté. • En cas de SD ou PD loco/loco-régional au scanner TAP-CT, de tumeur macroscopique à l'endoscopie UGI sans rétrogradation (stade 1), avec ou sans métastases à distance, et de biopsie(s) positive(s) à la semaine 12, dans une cohorte supplémentaire « unfit » : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Le dostarlimab sera arrêté, le patient sera retiré et le traitement sera laissé à la discrétion et au jugement de l'investigateur. Cependant, le patient restera dans le suivi de l'étude afin de collecter les informations nécessaires pour les objectifs primaires et secondaires. <p>Après 24 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si cCR à la semaine 12 et cCR à la semaine 24, dans les deux cohortes: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poursuite du dostarlimab à 1000 mg toutes les 6 semaines pendant 4 cycles (C7-C10). • En cas de cCR à la semaine 12 mais pas de cCR à la semaine 24 dans les deux cohortes: <p>Dans la cohorte principale</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt du dostarlimab, ➤ Chirurgie standard et traitement adjuvant à la discrétion de l'investigateur. <p>Dans la cohorte additionnelle « unfit »</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Arrêt du dostarlimab, ➤ Abandon du traitement mais maintien dans le suivi de l'étude ➤ Traitement laissé à la discrétion et au jugement de l'investigateur.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Si rétrogradation à l'endoscopie UGI (stade 2 à 3) sans PD au CT scan à la semaine 12 quel que soit le résultat de la biopsie et cCR à la semaine 24 dans les deux cohortes : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Poursuite du dostarlimab à 1000 mg toutes les 6 semaines pendant 4 cycles (C9-C12). • Si rétrogradation à l'endoscopie UGI (stade 2 à 3) sans PD au scanner à la semaine 12 quelque soit le résultat de biopsie et sans cCR à la semaine 24 : <p><i>Dans la cohorte principale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ La chirurgie sera proposée dans la cohorte principale initiale et si le patient présente une tumeur Becker-TRG 1a, 1b ou 2 sur le rapport pathologique après la chirurgie : ➢ Dostarlimab à 1000 mg toutes les 6 semaines pendant 4 cycles (C9-C12). <p><i>Dans une cohorte additionnelle « unfit »</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Stop dostarlimab, sera retiré et le traitement sera laissé à la discrétion et au jugement de l'investigateur. Cependant, le patient restera dans le suivi de l'étude afin de collecter les informations nécessaires pour les objectifs primaires et secondaires.
CALENDRIER PREVISIONNEL DE DUREE DE PARTICIPATION DES PATIENTS	<p>Inclusions estimées : 3 patients par mois.</p> <p>Durée d'inclusion estimée : 24 mois.</p> <p>Estimation de la durée totale de l'étude : 7 ans.</p>
STUDY PERIODS	<p>Le début de l'inclusion est prévu pour le premier semestre 2024 et la fin de l'inclusion pour le premier semestre 2026.</p> <p>Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient entré) : 1ère semestre 2029 (décision d'arrêt de l'étude ou max 5 ans après l'inclusion du dernier patient; selon l'évènement survenant en premier).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'analyse de l'objectif principale de la cohorte initiale sera réalisée lorsque tous les patients seront suivis pendant au moins 1 an après la première dose du médicament à l'étude. ▪ L'analyse primaire supplémentaire de la cohorte « unfit » sera réalisée lorsque tous les patients seront suivis pendant au moins 1 an après la première dose du médicament à l'étude.
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE	<p>Des échantillons obligatoires de sang et de tissu tumoral (blocs FFPE de tumeurs archivées ou fraîches provenant de biopsies de la tumeur primaire</p>

	<p>obtenues au moment du diagnostic initial, pièces opératoires, et biopsies positives des endoscopies de surveillance [watch-and-wait stratégie]) seront collectés.</p> <p>La collection de prélèvements sanguins sera effectuée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Détecter l'ADNtc et évaluer sa valeur prédictive et pronostique, - Caractériser les effets des interventions de l'étude, le mécanisme d'action et les caractéristiques tumorales, immunitaires et pathologiques qui peuvent être prédictives de la réponse. <p>Centralisation des prélèvements sanguins</p> <p>[1] La collecte d'échantillons sanguins pour l'analyse des biomarqueurs sanguins sera centralisée au CHRU Besançon, Besançon, France et pour l'analyse de l'ADNtc au Centre de recherche Saint Antoine, Equipe INSERM "Instabilité des Microsatellites et Cancer" UMRS 938, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.</p> <p>Les échantillons de sérum peuvent être analysés pour les facteurs circulants qui peuvent inclure, mais sans s'y limiter, PD-L1, PD-1, anti-CTL4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO et TIGIT, les cytokines pro-inflammatoires, et les chimiokines.</p> <p>Des échantillons de plasma seront analysés pour l'ADNtc afin d'établir les caractéristiques de la maladie telles que les niveaux de l'ADNtc à la baseline et pendant le traitement, de caractériser les mutations. Des séries d'échantillons d'ADNtc seront également évaluées pour étudier la corrélation des caractéristiques et de la dynamique de l'ADNtc avec les mesures de l'activité clinique.</p> <p>D'autres biomarqueurs sanguins peuvent être évalués en fonction des recherches et des données émergentes.</p> <p>Un ou deux blocs représentatifs d'échantillons de tissus tumoraux (de la tumeur primaire et des ganglions lymphatiques si possible) provenant de procédures chirurgicales (si elles ont été effectuées) seront prélevés pour:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyser la réponse tumorale au dostarlimab, - Analyser les caractéristiques pathologiques de la régression tumorale à médiation immunitaire, y compris l'infiltrat immunitaire (densités modérées à élevées de lymphocytes infiltrant la tumeur, de plasmocytes, d'agrégats lymphoïdes tertiaires et de macrophages)
--	---

	<p>ainsi que les caractéristiques de la cicatrisation/réparation (fibrose immature et proliférative et néovascularisation).</p> <p>L'évaluation tumorale pathologique en cas de chirurgie comprendra également :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de cellules tumorales viables sur prélèvement gastrique, - pRC : absence de cellule tumorale viable sur pièce opératoire, - Pourcentage de nécrose/modification des cellules tumorales induit par le dostarlimab. <p>Centralisation des échantillons tumoraux</p> <p>La collecte des échantillons tumoraux sera centralisée au service de pathologie de l'hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris, France et examinée par des pathologistes expérimentés dans les maladies digestives.</p>
ANALYSES STATISTIQUES	<p>Principale cohorte initiale :</p> <p>Justification de la taille de l'échantillon</p> <p>Le but de cet essai de phase II, monobras est de confirmer que le traitement par dostarlimab conduit à un taux suffisamment élevé de patients qui n'ont pas eu de résection chirurgicale (résection d'un adénocarcinome gastrique ou OGJ) et d'obtenir une cCR à 1 an après la première injection de dostarlimab.</p> <p>Les hypothèses suivantes seront considérées :</p> <p>H0 : un taux de patients avec cCR à 1 an de 25% (inintéressant de poursuivre toute investigation complémentaire),</p> <p>H1 : un taux de patients avec cCR à 1 an de 50 % est attendu.</p> <p>Selon un schéma optimal de Simon en deux étapes avec une erreur de type I unilatérale de 2,5 % et une puissance de 95 %, 53 patients évaluable pour la cCR à 1 an doivent être inclus pour l'analyse primaire. Considérant un taux de 10% de patients non informatifs, un total de 59 patients (53*100/90) doit être inclus.</p> <p>Le patient évaluable est défini comme le patient pour lequel le statut cCR à 1 an est disponible.</p> <p>Étape 1 :</p> <p>Après inclusion des 24 premiers patients évaluable avec un suivi de 1 an après la première injection de dostarlimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si 7 (29,2 %) patients ou moins ont une cCR à 1 an, traitement peut être déclarée sans intérêt. Aucun patient supplémentaire ne sera inclus et l'étude sera arrêtée.

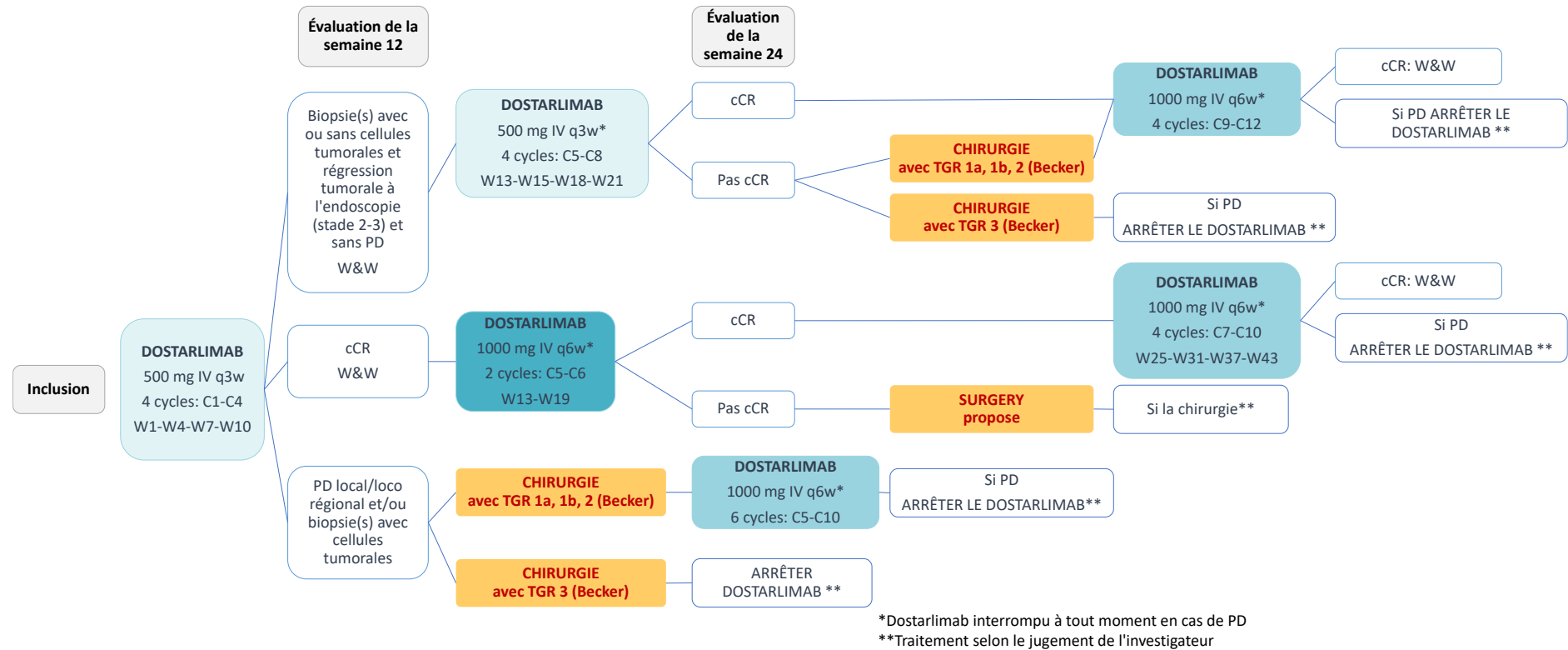
	<ul style="list-style-type: none"> • si 8 (33,3%) ou plus ont une cCR à 1 an, 29 patients évaluable supplémentaires seront inclus. <p>Étape 2 :</p> <p>Après inclusion de 53 patients évaluable avec un suivi de 1 an à partir de la première injection de dostarlimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si 19 (35,8 %) patients ou moins ont une cCR à 1 an, le traitement sera déclaré sans intérêt, • si 20 (37,7%) patients ou plus ont une cCR à 1 an, l'étude sera considérée comme intéressante et l'étude sera déclarée positive. <p>Notre hypothèse était basée sur les données de l'étude NEONIPIGA 1 : 17/29 patients ont eu une pCR avec trois patients supplémentaires non opérés en cCR, ce qui équivaut à un taux d'hypothèse de patients dans NEONIPIGA 1 = 20/32 (62,5 %).</p> <p>Nous avons choisi un taux de 50% pour H1 car la stratégie et le but attendus de cette étude sont d'éviter la résection chirurgicale de la tumeur. Nous émettons l'hypothèse que le taux de CCR peut être diminué chez certains patients qui auront une intervention chirurgicale de leur tumeur avec une réponse histologique complète sur la pièce opératoire.</p> <p>Analyse d'efficacité - analyse du critère principal</p> <p>Le critère d'évaluation principal de cet essai est le taux de patients lors de l'analyse (patients inclus dans l'analyse de l'objectif primaire) qui obtiennent une cCR 1 an après le début du traitement et de la chirurgie.</p> <p>La cCR sera estimée et son IC exact à 95 % calculé.</p> <p>Pour les objectifs principaux, une erreur unilatérale de type I de 2,5 % et une puissance de 95 % ont été prises en compte.</p> <p>Analyse des objectifs secondaires</p> <p>Pour les objectifs secondaires la valeur de p sera bilatérale et pour tous les tests statistiques, un $P < 0,05$ sera considéré comme statistiquement significatif mais dans un but exploratoire (sans aucune correction avec des tests multiples).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de sécurité <p>Les paramètres d'exposition, y compris la durée du traitement, l'intensité de la dose, les reports de traitements et les interruptions, seront résumés avec des statistiques descriptives.</p> <p>Les grade des événements indésirables (EIs) seront résumés à l'aide de la version 5.0 du NCI CTC-AE. Les EI seront classés en fonction de leur gravité et de leur relation avec le traitement à l'étude. Les EIs graves et les EIs</p>
--	--

	<p>d'intérêt particulier seront résumés séparément. Toutes les analyses d'innocuité prendront en compte tous les EI observés pendant et après l'administration du médicament, y compris tout EI pouvant être lié à la procédure d'administration elle-même.</p> <p>Les données catégorielles seront résumées dans des tableaux de contingence affichant les fréquences et les pourcentages. Les données continues seront présentées en utilisant des valeurs médianes, minimales et maximales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valeur pronostique des paramètres avec analyse des délais d'apparition des objectifs (OS, EFS, TTF, DFS) <p>Un modèle de risques proportionnels univariable de Cox sera utilisé pour estimer les rapports de risque avec un IC à 95 % afin d'identifier les paramètres de délais de survenue des objectifs. Ensuite, un modèle de risques proportionnels multivariables de Cox sera ajusté avec une sélection de variables avec une valeur de p inférieure à 0,10 dans l'étape univariable. Un paramètre d'intérêt est l'ADNtc à la baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valeur pronostique des paramètres avec analyse CCR <p>Afin d'identifier les paramètres associés de baseline aux critères d'évaluation binomiaux, un modèle de régression logistique inconditionnel sera utilisé pour estimer les odd ratios avec un IC à 95 %. Ensuite, un modèle de régression logistique inconditionnelle multivariable sera ajusté avec une sélection de variables avec une valeur de p inférieure à 0,10 dans l'étape univariable. Un paramètre d'intérêt est le ctDNA à la baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de la Qualité de vie <p>Les données relatives à la qualité de vie liée à la santé, basées sur les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-OG25, seront décrites à chaque point de temps défini dans le calendrier de l'étude. L'analyse longitudinale sera réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte et de la méthode du temps jusqu'à la détérioration définitive (TUDD).</p> <p>Analyse de sécurité intermédiaire</p> <p>Une analyse intermédiaire de sécurité est prévue :</p> <p>Au stade 1 :</p> <p>Après inclusion des 24 premiers patients évaluable avec un suivi de 1 an à partir de la première injection de dostarlimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si 7 (29,2 %) patients ou moins sont en CCR à 1 an, le traitement peut être déclarée sans intérêt. Aucun patient supplémentaire ne sera inclus et l'étude sera arrêtée.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • si 8 (33,3%) ou plus sont en CCR à 1 an, 29 patients évaluable supplémentaires seront inclus. <p>Cohorte supplémentaire « unfit »</p> <p>Justification de la taille de l'échantillon</p> <p>Par rapport à l'objectif principal de la cohorte initiale principale, l'objectif est d'évaluer si le taux de patients en RCC à 1 an après la première injection de dostarlimab (P) est supérieur à un taux faible (10% : P0) jugé insatisfaisant. L'objectif est de déterminer si le traitement expérimental permet d'obtenir un taux de patients en RCC à 1 an supérieur au taux de 10 %.</p> <p>Par conséquent, nous avons supposé que la « population inapte à la chirurgie » sera confrontée à un risque de mortalité légèrement plus élevé au cours de la première année. Ce raisonnement a conduit à sélectionner P0 à 10 % et P1 à 35 %, au lieu des estimations de 25 et 50 % prévues dans la cohorte initiale principale. Nous avons sélectionné la P0 à 10 % parce que le taux de réponse complète avec la chimiothérapie standard, avec des fluoropyrimidines et des sels de platine, dans cette population est $\leq 10\%$, sans bénéfice clair en termes de survie.</p> <p>Une étude de cohorte supplémentaire a été conçue pour tester les hypothèses suivantes :</p> <p>$H_0 : P \leq P_0$ versus $H_1 : P \geq P_1$ avec $P_1 = 35\%$ (attendu).</p> <p>Selon un plan de A'Hern avec une erreur unilatérale de type I de 10 % et une puissance de 90 %, 18 patients évaluable pour la RCC 1 an après le début du traitement devront être inclus pour tester les hypothèses précédentes dans une cohorte supplémentaire inapte.</p> <p>Parmi les 18 premiers patients évaluable pour le critère principal (RCC à 1 an), si quatre (22,2 %) patients ou plus sont en RCC à 1 an, le traitement expérimental peut être considéré comme intéressant pour la poursuite de la recherche, et l'étude sera déclarée positive par rapport à son objectif principal.</p> <p>Avec un taux attendu de 10% d'abandon ou de non-évaluation des patients pour l'objectif primaire, l'étude sera déclarée positive.</p> <p>L'analyse primaire pour l'objectif principal sera menée sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire en incluant tous les patients évaluable pour le critère d'évaluation principal indépendamment de leur éligibilité et qui ont reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Des analyses de confirmation seront réalisées d'une part dans la population ITT (patients non évaluable et patients ayant abandonné l'étude considérés</p>
--	--

		<p>comme des échecs pour le critère d'évaluation principal) et d'autre part dans la population Per Protocol définie comme les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ne présentant pas de déviations majeures par rapport au protocole.</p> <p>Les analyses de sécurité seront effectuées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>
BÉNÉFICE(S) RISQUE(S)	ET	<p>Des informations détaillées sur les bénéfices, risques et effets indésirables (EI) attendus du dostarlimab sont disponibles dans la Brochure de l'Investigateur (IB). Il est improbable que la stratégie néoadjuvante ou adjuvante aux doses étudiées décrites dans l'IB modifie le profil de risque ou de sécurité de la population. Les données disponibles et les connaissances actuelles sur les toxicités du dostarlimab justifient l'étude par le bénéfice anticipé pour les patients des deux cohortes. La stratégie de surveillance active (« watch-and-wait ») avec le dostarlimab peut offrir une alternative conservatrice prometteuse à la chirurgie radicale, sans compromettre la survie et avec une préservation des organes comparable pour les patients de la cohorte principale. Le dostarlimab est une alternative pour les patients de la cohorte supplémentaire inaptes à la chirurgie, selon l'évaluation de l'équipe multidisciplinaire et onco-gériatrique.</p>

Figure : Schéma de traitement pour la cohorte principale initiale.

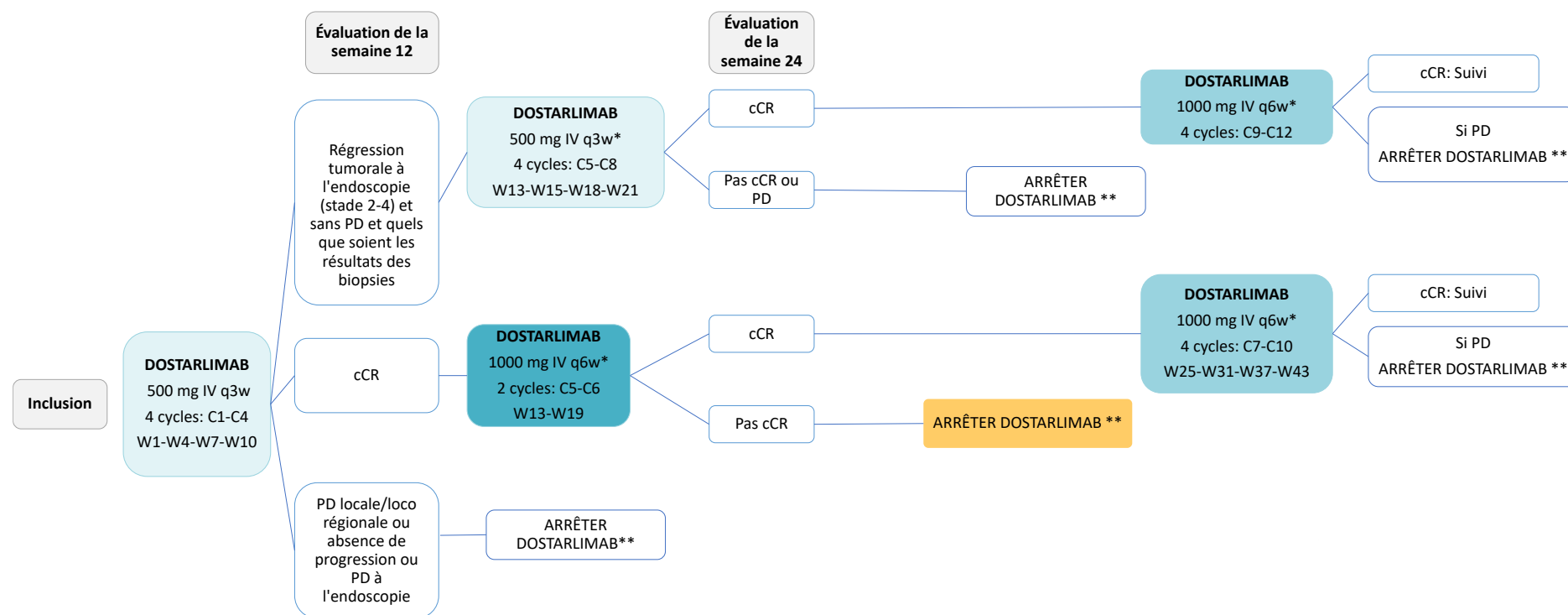


Si le patient développe une maladie métastatique progressive à un moment donné, le dostarlimab sera définitivement arrêté.

Chirurgie = résection de la tumeur oesogastrique ou gastrique

Abréviations : C, cycle ; W, semaine ; cCR, réponse clinique complète (patients non opérés pour une résection de la tumeur, sans progression de la maladie [locorégionale ou métastatique], avec toutes les biopsies négatives, et présentant une rétrogradation endoscopique de stade 3 ou 4 ; IV, intraveineuse ; PD, maladie progressive incluant une maladie locale ou métastatique ; TRG, grade de régression tumorale ; W&W, approche Watch-and-Wait ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines.

Figure : Schéma de traitement pour la cohorte supplémentaire « unfit ».

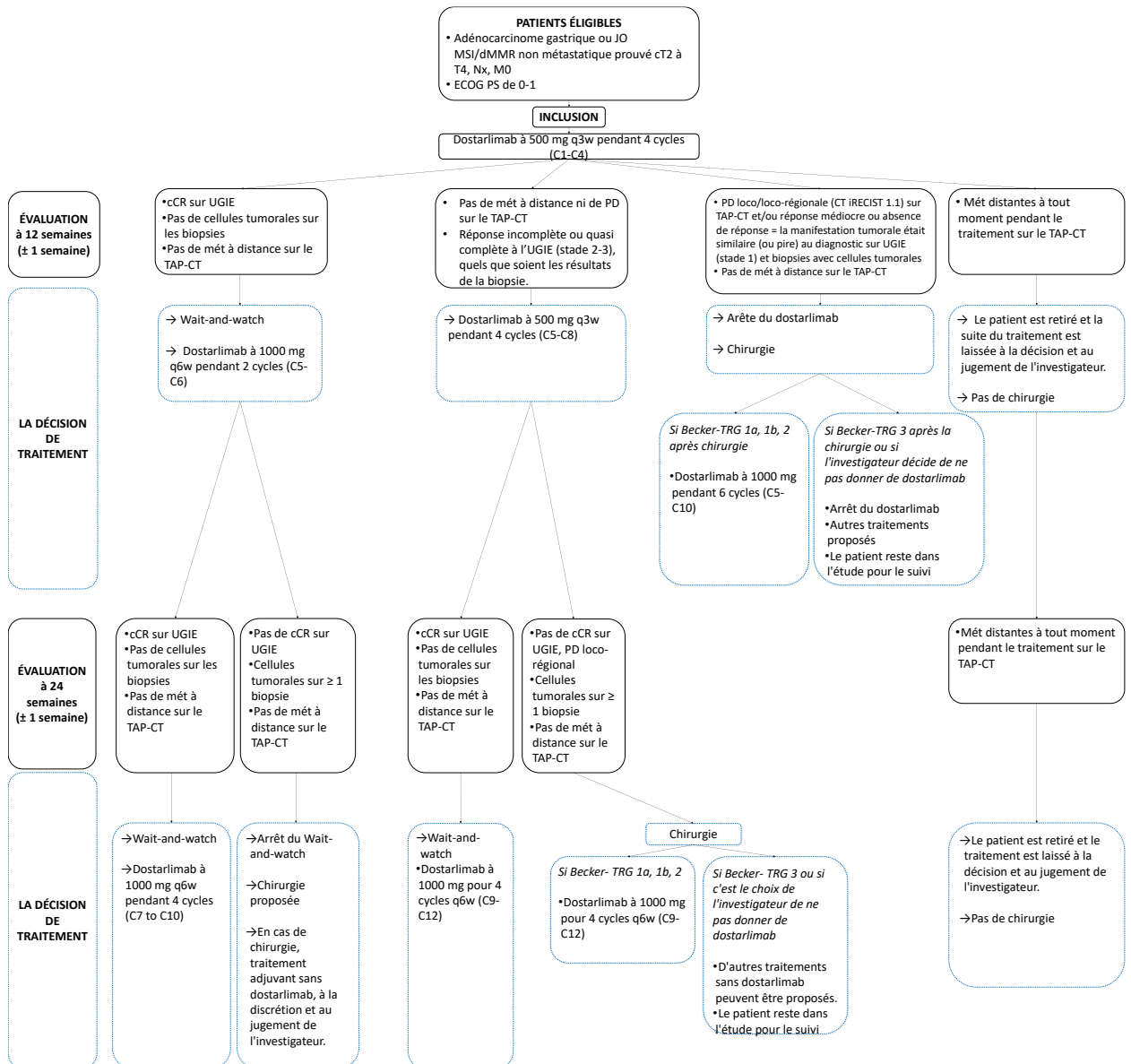


*Dostarlimab interrompu à tout moment en cas de PD

**Traitement selon le jugement de l'investigateur ; le patient restera dans le suivi de l'étude afin de collecter les informations nécessaires pour les objectifs primaires et secondaires

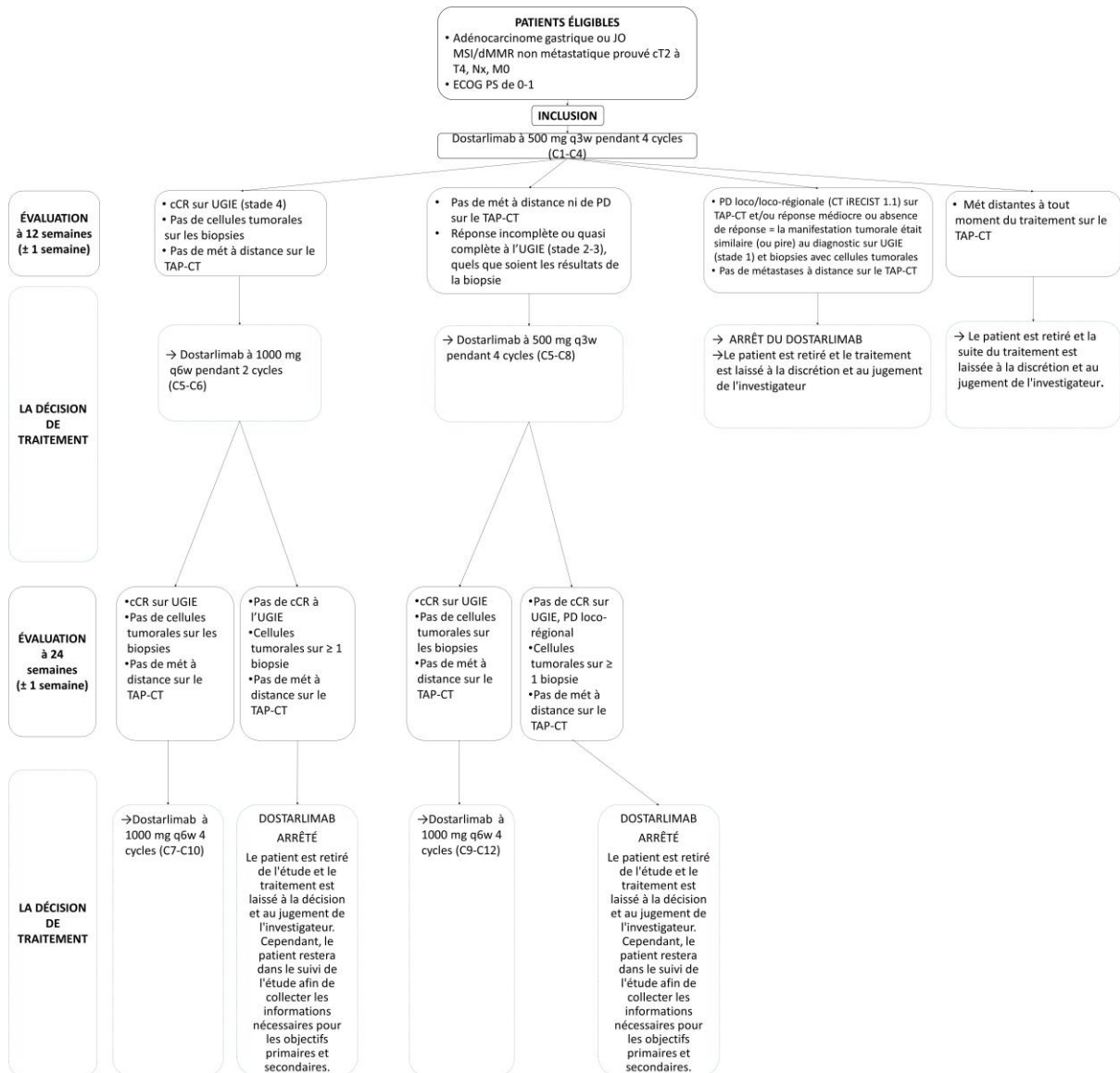
Abréviations : C, cycle ; W, semaine ; cCR, réponse clinique complète ; IV, intraveineuse ; PD, maladie progressive incluant une maladie locale ou métastatique ; TRG, grade de régression tumorale ; q6w, toutes les 6 semaines ; q3w, toutes les 3 semaines.

Figure. Stratégie décisionnelle de l'étude pour la cohorte principale initiale.



Abréviations : cCR : réponse clinique complète, patients traités par dostarlimab en vie, qui n'ont pas été opérés pour une résection de la tumeur, sans progression de la maladie (locorégionale ou métastases), avec toutes les biopsies négatives, et présentant un grade de rétrogradation endoscopique de stade 3 ou 4 ; UGIE : endoscopie gastro-intestinale supérieure ; TRG : grade de régression tumorale ; PD : progression de la maladie ; pCR : réponse pathologique complète ; mets : métastases ; TAP-CT : tomodensitométrie thorax-abdomen-pelvis ; MSI : instabilité des microsatellites ; dMMR : réparation déficiente des mésappariements ; OGJ : jonction œso-gastrique ; q3w : toutes les 3 semaines ; q6w : toutes les 6 semaines.

Figure. Stratégie décisionnelle de l'étude pour la cohorte supplémentaire « unfit ».



Abréviations : cCR : réponse clinique complète, patients traités par dostarlimab en vie, sans progression de la maladie (locorégionale ou métastases), avec biopsie(s) négative(s), et endoscopie de stade 3 ou 4 ; UGIE : endoscopie gastro-intestinale supérieure ; PD : progression de la maladie ; met : métastases ; TAP-CT : tomographie assistée par ordinateur thorax-abdomen-pelvis ; MSI : instabilité des microsatellites ; dMMR : réparation déficiente des mésappariements ; OGJ : jonction oeso-gastrique ; q3w : toutes les 3 semaines ; q6w : toutes les 6 semaines.

Tableau. Calendrier des procédures de l'étude dans les deux cohortes.

	Visite de screening	Visite d'éligibilité	Visites de traitement	Visites d'évaluation	Visite critère principal	Visites de suivi		Visite de fin d'étude
	J -21 to -7 jours avant l' inclusion	J-7 à inclusion	J1 de chaque cycle de dostarlimab	M3 (S12) M6 (S24) M9 (S39) depuis le début du traitement	M12 depuis le début du traitement	A M15 Et à M18 depuis le début du traitement ± 1 semaine	Tous les 6 mois de M18 jusqu'à 5 ans depuis le début du traitement ± 1 semaine	max 5 ans depuis le début du traitement
Consentement éclairé et signé	X							
Critères d'éligibilité	X							
Données démographiques et antécédents médicaux ¹	X							
Examen clinique et signes vitaux ²	X	X	X	X	X	X	X	
Taille	X							
ECOG PS	X			X	X	X	X	
Bilan biologique	X ^a		X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	
ACE et CA 19.9	X			X	X	X	X	

	Visite de screening	Visite d'éligibilité	Visites de traitement	Visites d'évaluation	Visite critère principal	Visites de suivi		Visite de fin d'étude
	J -21 to -7 jours avant l' inclusion	J-7 à inclusion	J1 de chaque cycle de dostarlimab	M3 (S12) M6 (S24) M9 (S39) depuis le début du traitement	M12 depuis le début du traitement	A M15 Et à M18 depuis le début du traitement ± 1 semaine	Tous les 6 mois de M18 jusqu'à 5 ans depuis le début du traitement ± 1 semaine	max 5 ans depuis le début du traitement
Traitements antérieurs/concomittants ³	X		X					
Evaluation tumorale selon RECIST v1.1 (TAP-CT)	X ^l			X	X	X	X	
La cohorte principale initiale : Endoscopie digestive haute avec biopsies ⁴ (obligatoire)	X			X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	
La cohorte supplémentaire «unfit» : Endoscopie digestive haute avec biopsies ⁴ (obligatoire)	X			X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	
Echo-endoscopie ⁵	X ^m							
ECG	X ⁿ							
Sérum sanguin β-hCG sanguin	X	X	X ^j	X ^k	X ^k	X ^k		

	Visite de screening	Visite d'éligibilité	Visites de traitement	Visites d'évaluation	Visite critère principal	Visites de suivi		Visite de fin d'étude
	J -21 to -7 jours avant l' inclusion	J-7 à inclusion	J1 de chaque cycle de dostarlimab	M3 (S12) M6 (S24) M9 (S39) depuis le début du traitement	M12 depuis le début du traitement	A M15 Et à M18 depuis le début du traitement ± 1 semaine	Tous les 6 mois de M18 jusqu'à 5 ans depuis le début du traitement ± 1 semaine	max 5 ans depuis le début du traitement
Questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-OG25		X		X	X	X		
Statut MSI/dMMR (PCR ou IHC)	X							
Évènements indésirables (AE/SAE)			X	X	X			
Compliance au traitement par dostarlimab			X	X	X			
Evaluation de la stratégie thérapeutique				X				
Visite chirurgie /information, si une chirurgie est réalisée				X ^d	X ^d	X ^d	X ^d	
Visite de fin de traitement ***			X ^e	X ^f	X ^f			
Statut vital								X ^g



	Visite de screening	Visite d'éligibilité	Visites de traitement	Visites d'évaluation	Visite critère principal	Visites de suivi		Visite de fin d'étude
	J -21 to -7 jours avant l' inclusion	J-7 à inclusion	J1 de chaque cycle de dostarlimab	M3 (S12) M6 (S24) M9 (S39) depuis le début du traitement	M12 depuis le début du traitement	A M15 Et à M18 depuis le début du traitement ± 1 semaine	Tous les 6 mois de M18 jusqu'à 5 ans depuis le début du traitement ± 1 semaine	max 5 ans depuis le début du traitement
Etudes translationnelles (obligatoires)								
Echantillons tumoraux ^h		X		X ^d		X ^d		
Echantillons sanguins		X		X				

Abréviations : ECG, électrocardiographie ; HRQoL, qualité de vie liée à la santé ; β -hCG, gonadotrophine chorionique humaine ; EORTC QLQ-C30, module 30 de qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer ; EORTC QLQ-OG25, module 25 de qualité de vie de l'oesophago-gastrique ; M, mois, W, semaine ; J, jour.

1 Données démographiques (date de naissance : mois/année, sexe) ; données sur les antécédents médicaux (y compris le diagnostic d'adénocarcinome gastrique non métastatique ou d'adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique, le statut ADN dMMR/MSI-H et le rapport de pathologie diagnostique).

2 Examen physique comprenant le poids, les signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, température) et les signes et symptômes existants.

3 Contraception, le cas échéant.

4 Avec image/photo de la lésion et des biopsies (au moins 10 biopsies sur la tumeur initiale).

5 Chez les patients atteints d'une tumeur non obstructive - si possible.

a Données de laboratoire : Numération sanguine (globules blancs [lymphocytes, neutrophiles, monocytes], numération plaquettaire, hémoglobine), alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), phosphatase alcaline (ALP), bilirubine, lipase, sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), bicarbonate, créatinine, phosphate de calcium (Ca), bicarbonate, créatinine (avec clairance [formule de Cockcroft et Gault ou MDRD]), glycémie à jeun, albumine, thyroïdostimuline (TSH) avec taux réflexes de T4 et T3 libres, troponine, sérologie de l'hépatite B et C, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un rapport international normalisé (INR), un temps de prothrombine (PT) et un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)

^b Numération sanguine (globules blancs [lymphocytes, neutrophiles, monocytes], numération plaquettaire, hémoglobine), ALT, AST, ALP, bilirubine, lipase, créatinine (avec clairance [formule de Cockcroft et Gault ou MDRD]), TSH avec taux réflexe de T4 et T3 libres.



° Uniquement pour les patients n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale

Tous les 3 mois jusqu'à 24 mois, Une endoscopie gastro-intestinale supérieure avec des images de la zone de la lésion tumorale initiale dans le cas de la stratégie de surveillance et d'attente avec biopsie :

Calendrier	Endoscopie à avec/sans biopsies
A 3 mois	Au moins 10 biopsies sur la tumeur précédente et autour de la tumeur initiale une image est obligatoire
De 3 mois à 9 mois	Endoscopie avec 10 biopsies si grade endoscopique 1 ou 2 ; Seulement 2 à 5 biopsies à effectuer en cas de grade 3 (réponse quasi-complète selon la classification endoscopique UGI), et aucune biopsie en cas de réponse complète (grade 4)
De 12 à 24 mois	Endoscopie avec biopsies à effectuer en cas de grade 3 (réponse presque complète selon la classification endoscopique UGI), et aucune biopsie en cas de réponse complète (grade 4).
Après 24 mois	par la suite, si possible une fois par an en cas de stratégie d'observation et d'attente.

En cas de réponse complète à 3,5 ans, l'endoscopie peut être abandonnée. En l'absence de réponse endoscopique complète et de réponse pathologique complète sans métastases, le patient restera dans l'étude et une gastrectomie/oeso-gastrectomie avec dissection des ganglions lymphatiques sera effectuée, le tissu tumoral sera prélevé pour un examen central.

Dans le cadre de la stratégie de surveillance et d'attente, en cas de réponse complète (cCR) après 3 ans, l'endoscopie peut être abandonnée.

^d Si les patients de l'étude principale ou de la cohorte supplémentaire inapte subissent une intervention chirurgicale.

^e Cette visite doit avoir lieu 4 semaines (+/- 1 semaine) après la décision de l'investigateur d'arrêter définitivement le traitement expérimental.

^f La visite de fin de traitement aura lieu 4 semaines (± 1 semaine) après le dernier cycle de dostarlimab.

^g En cas de décès : cause du décès (décès lié au cancer gastrique ou à d'autres cancers ou causes, s'il n'y a pas de cancer, à préciser) ; en cas de vie : en vie sans rechute ou en vie avec rechute et, en cas de rechute, type de rechute ; en cas d'autres cancers (type de cancer).

^h Envoi au service de pathologie de l'hôpital La Pitié Salpêtrière des échantillons tumoraux sous forme de blocs FFPE, de baseline (de tumeurs archivées ou fraîches provenant de biopsies de tumeurs primaires), d'échantillons chirurgicaux en cas de chirurgie ou, en l'absence de chirurgie, de biopsies positives provenant uniquement des endoscopies de surveillance (Watch-and-wait stratégie).

ⁱ Pour la cohorte supplémentaire « unfit », une endoscopie gastro-intestinale supérieure avec biopsies⁴ (obligatoire) ne sera réalisée qu'aux mois 3, 6, 12, 18 et 24, puis une fois par an si aucune intervention chirurgicale n'est effectuée.

^j Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse sanguin négatif effectué dans les 72 heures doit être disponible pour chaque administration de dostarlimab.

^k Pour les femmes en âge de procréer, après l'arrêt du traitement, un test de grossesse sanguin doit être effectué tous les mois jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.

^l Entre le jour -42 et le jour -7 avant l'inclusion (dans 6 semaines avant l'inclusion).

^m Entre le jour -42 et le jour J -7 avant l'inclusion (dans 6 semaines avant l'inclusion). Obligatoire dans la cohorte principale additionnelle et non obligatoire/réalisé pour les patients inclus dans la cohorte supplémentaire "unfit". Dans la cohorte inapte, le stade TNM sera déterminé par scanner et endoscopie.

ⁿ Effectué dans les 21 jours avant l'inclusion.