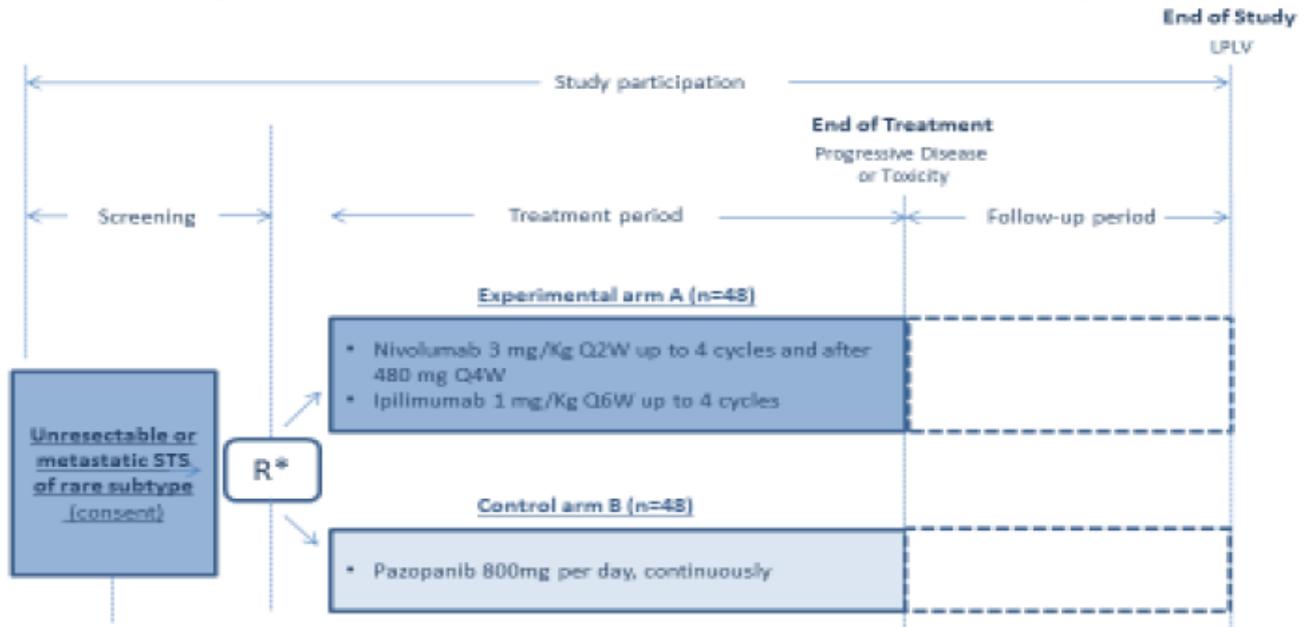


	<b>CRITERES DE SELECTION ETUDE RAR-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <a href="mailto:ahervieu@cgfl.fr">ahervieu@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	ARC : Sandra Poste : 3409

**Etude randomisée, comparative, prospective et multicentrique de l'efficacité du nivolumab + ipilimumab versus pazopanib seul chez des patients atteints d'un sous-type rare de sarcome avancé non résecable ou métastatique.**



- \* Randomisation will be stratified according to :
- The number of previous lines of treatment in advanced/metastatic setting :  $\leq 1$  line or  $> 1$  line
  - The lymphocytes count :  $< 1 \text{ g/L}$  ou  $\geq 1 \text{ g/L}$

**VALIDATION DES CRITERES DE SELECTION**

**Critères d'inclusion**

1. Age $\geq 18$ ans le jour du consentement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2. Patient(e) présentant uniquement un sarcome rare histologiquement confirmé, défini comme l'un des sous-types rares suivants : <b>A COCHER</b> <input type="checkbox"/> AS (Angiosarcome) <input type="checkbox"/> ASPS (Sarcome alvéolaire des parties molles) <input type="checkbox"/> CCSA (sarcome à cellules claires) <input type="checkbox"/> DSRCT (Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes) <input type="checkbox"/> SEF (Fibrosarcome épithélioïde sclérosant) <input type="checkbox"/> PEComa (Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires) <input type="checkbox"/> IS (sarcome intimal) <input type="checkbox"/> EMC (Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

**CRITERES DE SELECTION  
ETUDE RAR-IMMUNE**

Identité patient  
(coller étiquette patient)

Version 2.0 du  
27/04/2021

Investigateur en charge du patient :

PI : [ahervieu@cgfl.fr](mailto:ahervieu@cgfl.fr)

*A contacter pour adresser/inclure patient  
externe au CGFL*

ARC : Sandra  
Poste : 3409

<input type="checkbox"/> SFT (tumeur fibreuse solitaire) <input type="checkbox"/> EHE (Hémangio-endothéliome épithélioïde) <input type="checkbox"/> IMT (Tumeur myofibroblastique inflammatoire) <input type="checkbox"/> ES (Sarcome épithélioïde) <input type="checkbox"/> FS (FibroSarcome) <input type="checkbox"/> Sarcome déficient en SMARCA-4 - MPNST (tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique) <input type="checkbox"/> Chordome																				
3. Maladie métastatique ou tumeur maligne localement avancée non résecable résistante ou réfractaire au traitement standard ou pour laquelle le traitement standard n'existe pas ou n'est pas considéré comme approprié par l'investigateur		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
4. Tumeur mesurable selon RECIST version 1.1		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
5. Patient(e) précédemment traité(e) avec un traitement à base d'anthracycline, sauf si le traitement standard n'existe pas ou s'il n'est pas jugé approprié par l'investigateur : l'inclusion en première ligne est autorisée (la randomisation sera stratifiée en fonction du nombre de lignes de traitement précédentes)		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
6. Index de performance de l'ECOG de 0 ou 1		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
7. Fonctions médullaire et hépatique adéquates à l'inclusion :		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
<table border="1"> <tr> <td>Absolute neutrophil count (ANC)</td> <td><math>\geq 1.0 \times 10^9/L</math></td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td><math>\geq 100 \times 10^9/L</math></td> </tr> <tr> <td>Haemoglobin</td> <td><math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> (without transfusion within 7 days)</td> </tr> <tr> <td>Serum creatinine <b>OR</b> Calculated creatinine clearance as per MDRD or CKD-EPI formula</td> <td><math>\leq 1.5</math> upper limit of normal (ULN) <b>OR</b> <math>\geq 40 \text{ mL/min /1.73m}^2</math></td> </tr> <tr> <td>Serum total bilirubin</td> <td><math>\leq 1.5 \text{ ULN}</math> <b>OR</b> Direct bilirubin <math>\leq \text{ULN}</math> for patients with total bilirubin levels <math>&gt; 1.5 \text{ ULN}</math> (except for patients with</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Gilbert disease for whom a total serum bilirubin <math>\leq 3\text{ULN}</math> is acceptable).</td> </tr> <tr> <td>AST and ALT</td> <td><math>\leq 3 \text{ ULN}</math></td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td><math>\leq 2 \text{ ULN}</math></td> </tr> <tr> <td>International Normalized Ratio (INR) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)</td> <td><math>\leq 1.5 \text{ ULN}</math></td> </tr> </table>		Absolute neutrophil count (ANC)	$\geq 1.0 \times 10^9/L$	Platelets	$\geq 100 \times 10^9/L$	Haemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$ (without transfusion within 7 days)	Serum creatinine <b>OR</b> Calculated creatinine clearance as per MDRD or CKD-EPI formula	$\leq 1.5$ upper limit of normal (ULN) <b>OR</b> $\geq 40 \text{ mL/min /1.73m}^2$	Serum total bilirubin	$\leq 1.5 \text{ ULN}$ <b>OR</b> Direct bilirubin $\leq \text{ULN}$ for patients with total bilirubin levels $> 1.5 \text{ ULN}$ (except for patients with		Gilbert disease for whom a total serum bilirubin $\leq 3\text{ULN}$ is acceptable).	AST and ALT	$\leq 3 \text{ ULN}$	LDH	$\leq 2 \text{ ULN}$	International Normalized Ratio (INR) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	$\leq 1.5 \text{ ULN}$	
Absolute neutrophil count (ANC)	$\geq 1.0 \times 10^9/L$																			
Platelets	$\geq 100 \times 10^9/L$																			
Haemoglobin	$\geq 9 \text{ g/dL}$ (without transfusion within 7 days)																			
Serum creatinine <b>OR</b> Calculated creatinine clearance as per MDRD or CKD-EPI formula	$\leq 1.5$ upper limit of normal (ULN) <b>OR</b> $\geq 40 \text{ mL/min /1.73m}^2$																			
Serum total bilirubin	$\leq 1.5 \text{ ULN}$ <b>OR</b> Direct bilirubin $\leq \text{ULN}$ for patients with total bilirubin levels $> 1.5 \text{ ULN}$ (except for patients with																			
	Gilbert disease for whom a total serum bilirubin $\leq 3\text{ULN}$ is acceptable).																			
AST and ALT	$\leq 3 \text{ ULN}$																			
LDH	$\leq 2 \text{ ULN}$																			
International Normalized Ratio (INR) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	$\leq 1.5 \text{ ULN}$																			
8. Pour les femmes en âge de procréer : Test sérique de grossesse négatif dans les 7 jours précédant C1D1		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		
9. Femme en âge de procréer acceptant d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace depuis le test de grossesse négatif et jusqu'à 3 mois après l'administration de la dernière dose de traitement		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non																		

	<b>CRITERES DE SELECTION ETUDE RAR-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <a href="mailto:ahervieu@cgfl.fr">ahervieu@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	ARC : Sandra Poste : 3409

10. Volonté et capacité de se conformer au calendrier des visites	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Patient(e) couvert par un régime d'assurance maladie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Consentement éclairé signé obtenu avant l'inclusion, indiquant que le/la patient(e) a été informé(e) de tous les aspects pertinents de l'étude	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

### Critères de non inclusion

1. Utilisation concomitante de tout autre traitement antinéoplasique autorisé ou expérimental	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non												
2. Antécédent ou traitement concomitant de tout anticorps ciblant PD1, PDL1, PDL2 ou CTLA4	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non												
3. Antécédent de traitement par pazopanib	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non												
4. Métastases du système nerveux central (SNC) symptomatiques, non traitées ou en progression active. Note: Les patients asymptomatiques atteints d'un SNC sous traitement sont éligibles	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non												
5. Patient(e) utilisant, ou ayant besoin d'utiliser pendant la durée de l'étude, ou ne respectant pas la période minimale de « wash out » des médicaments énumérés ci-dessous :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: left;">Traitements concomitants interdits</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Durée minimale de "wash-out" avant C1D1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="90 1111 699 1323">           Tout traitement systémique anticancéreux disposant d'une AMM incluant la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie biologique ou l'immunothérapie         </td> <td data-bbox="699 1111 1230 1323" style="text-align: center;">2 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="90 1323 699 1370">           Tout traitement expérimental         </td> <td data-bbox="699 1323 1230 1370" style="text-align: center;">4 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="90 1370 699 1489">           Radiothérapie            Note: La radiothérapie palliative sur les lésions non-cibles est autorisée         </td> <td data-bbox="699 1370 1230 1489" style="text-align: center;">3 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="90 1489 699 1700">           Chirurgie           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procédure chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique significative</li> </ul> </td> <td data-bbox="699 1489 1230 1700" style="text-align: center;">4 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="90 1700 699 1872"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chirurgie abdominale, interventions abdominales ou lésion traumatique abdominale significative</li> </ul> </td> <td data-bbox="699 1700 1230 1872" style="text-align: center;">60 jours</td> </tr> </tbody> </table>	Traitements concomitants interdits	Durée minimale de "wash-out" avant C1D1	Tout traitement systémique anticancéreux disposant d'une AMM incluant la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie biologique ou l'immunothérapie	2 semaines	Tout traitement expérimental	4 semaines	Radiothérapie Note: La radiothérapie palliative sur les lésions non-cibles est autorisée	3 semaines	Chirurgie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procédure chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique significative</li> </ul>	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chirurgie abdominale, interventions abdominales ou lésion traumatique abdominale significative</li> </ul>	60 jours	
Traitements concomitants interdits	Durée minimale de "wash-out" avant C1D1												
Tout traitement systémique anticancéreux disposant d'une AMM incluant la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie biologique ou l'immunothérapie	2 semaines												
Tout traitement expérimental	4 semaines												
Radiothérapie Note: La radiothérapie palliative sur les lésions non-cibles est autorisée	3 semaines												
Chirurgie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procédure chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique significative</li> </ul>	4 semaines												
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chirurgie abdominale, interventions abdominales ou lésion traumatique abdominale significative</li> </ul>	60 jours												

	<b>CRITERES DE SELECTION ETUDE RAR-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <a href="mailto:ahervieu@cgfl.fr">ahervieu@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	ARC : Sandra Poste : 3409

<b>Vaccins vivants :</b> Note – Le vaccin antigrippal doit être administré pendant la saison grippale. Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins atténués vivants (eg. FluMist®)	<b>4 semaines</b>	
<b>Agents immunostimulateurs systémiques, incluant mais ne se limitant pas à : IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\gamma</math> ou IL-2</b>	<b>4 semaines</b>	
<b>Traitements immunosuppresseurs (incluant mais ne se limitant pas aux traitements suivants : corticostéroïdes, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et anti-TNF-</b>	<b>2 semaines</b>	
<b>alpha) à l'exception des corticostéroïdes intranasaux, inhalés ou topiques ou des corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisonne ou d'un corticostéroïde équivalent</b>		
<b>Inhibiteurs P-gp</b>	<b>Aucun</b>	
<b>Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4</b>	<b>Aucun</b>	
<b>Inducteurs puissants du CYP3A4</b>	<b>Aucun</b>	
<b>Antibiotiques oraux ou IV</b> <b>Note : Les patients recevant un traitement antibiotique prophylactique (e.g. pour prévenir une infection des voies urinaires, une pneumocystose ou l'exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique) sont éligibles</b>	<b>2 semaines</b>	
6. Antécédents de maladie auto-immune, incluant mais ne se limitant pas à : myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite avec les exceptions suivantes : - Patient(e) ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune qui sont sous traitement hormonal substitutif thyroïdien stable	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

	<b>CRITERES DE SELECTION ETUDE RAR-IMMUNE</b>	Identité patient (coller étiquette patient)
Version 2.0 du 27/04/2021	Investigateur en charge du patient : ..... PI : <a href="mailto:ahervieu@cgfl.fr">ahervieu@cgfl.fr</a> <i>A contacter pour adresser/inclure patient externe au CGFL</i>	ARC : Sandra Poste : 3409

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient(e) avec un diabète de type I contrôlé</li> <li>- Patient(e) souffrant d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronicus ou de vitiligo avec manifestations dermatologiques uniquement (e.g. les patients atteints de rhumatisme psoriasique sont exclus) est éligible à condition qu'il/elle remplisse les conditions suivantes :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'éruption cutanée doit couvrir moins de 10% de la surface corporelle (BSA)</li> <li>• La maladie est bien contrôlée à l'inclusion et ne nécessite que des stéroïdes topiques de faible puissance</li> <li>• Aucune exacerbation aiguë de la condition sous-jacente au cours des 12 mois précédents nécessitant un PUVA thérapie [psoralène plus rayonnement ultraviolet A], du méthotrexate, des rétinoïdes, des agents biologiques, des inhibiteurs de la calcineurine par voie orale, des stéroïdes oraux ou ayant une haute puissance</li> </ul> </li> </ul>	
7. Patient(e) atteint(e) du VIH, d'une hépatite B ou C active ou de toute autre infection active	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8. Patient(e) atteint(e) de tuberculose	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9. Greffe de moelle osseuse allogénique antérieure ou greffe d'organe solide pour une autre tumeur maligne dans le passé	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10. Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique (incluant la pneumonie), pneumonie médicamenteuse, pneumonie organisée (ie bronchiolite oblitérante, pneumonie cryptogénique organisée) ou de signes de pneumopathie active lors du dépistage par tomodensitométrie thoracique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11. Patient(e) présentant un risque élevé d'hémorragie ou des antécédents de coagulopathie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12. Toute contre-indication au nivolumab, à l'ipilimumab ou au pazopanib selon le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque traitement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13. Antécédents de tumeur maligne autre que la maladie étudiée (à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau ou du carcinome in situ du col de l'utérus), sauf si le(la) patient(e) est indemne de maladie depuis au moins 3 ans	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14. Patient(e) sous tutelle, curatelle ou privé de liberté	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15. Femme enceinte ou allaitante	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Date : \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur : \_\_\_\_\_