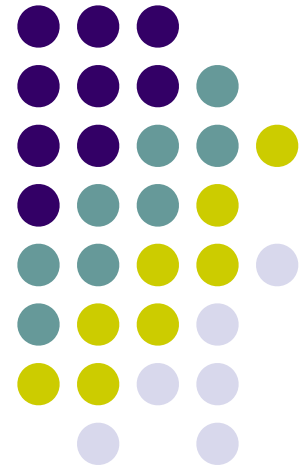


Etudes en cours
Sarcomes des Tissus mous
et GISTs

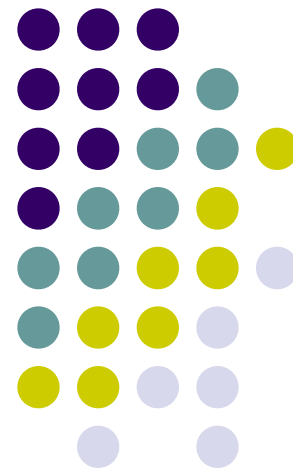


GSF-GETO
Bruges 2016



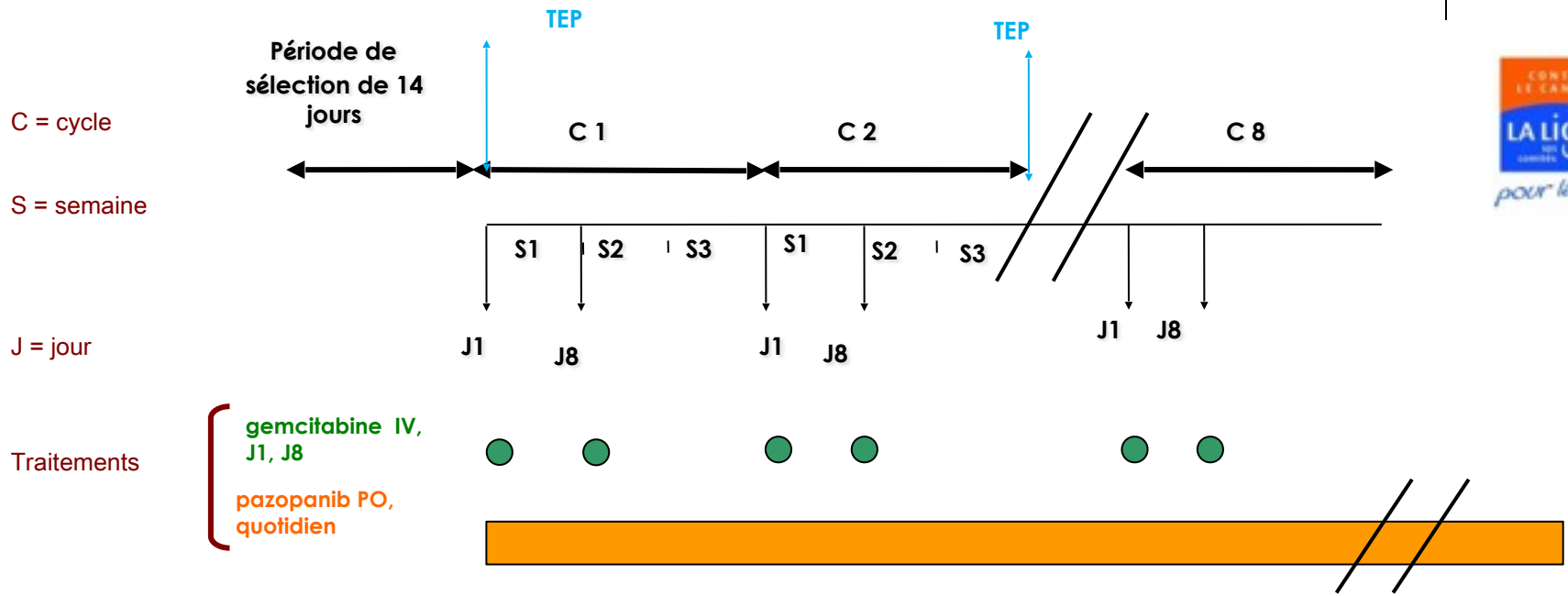
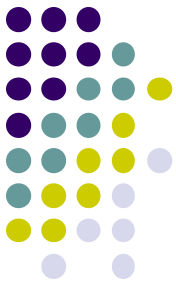
Merci à tous les coordonnateurs

Sarcomes tissus mous
Gists
Études en cours
Etudes à ouverture proche
Futurs projets



LMS03

Schéma de l'étude



Nombre de patients à inclure = 94
Gemcitabine : 1000 mg/m²/j, 8 cycles max.
Pazopanib : 800 mg/j sans interruption. Sera poursuivi après C8 en monothérapie jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou refus du patient de poursuivre.

Objectifs de l'étude



Objectif principal :

- Taux de survie sans progression, évalué à 9 mois

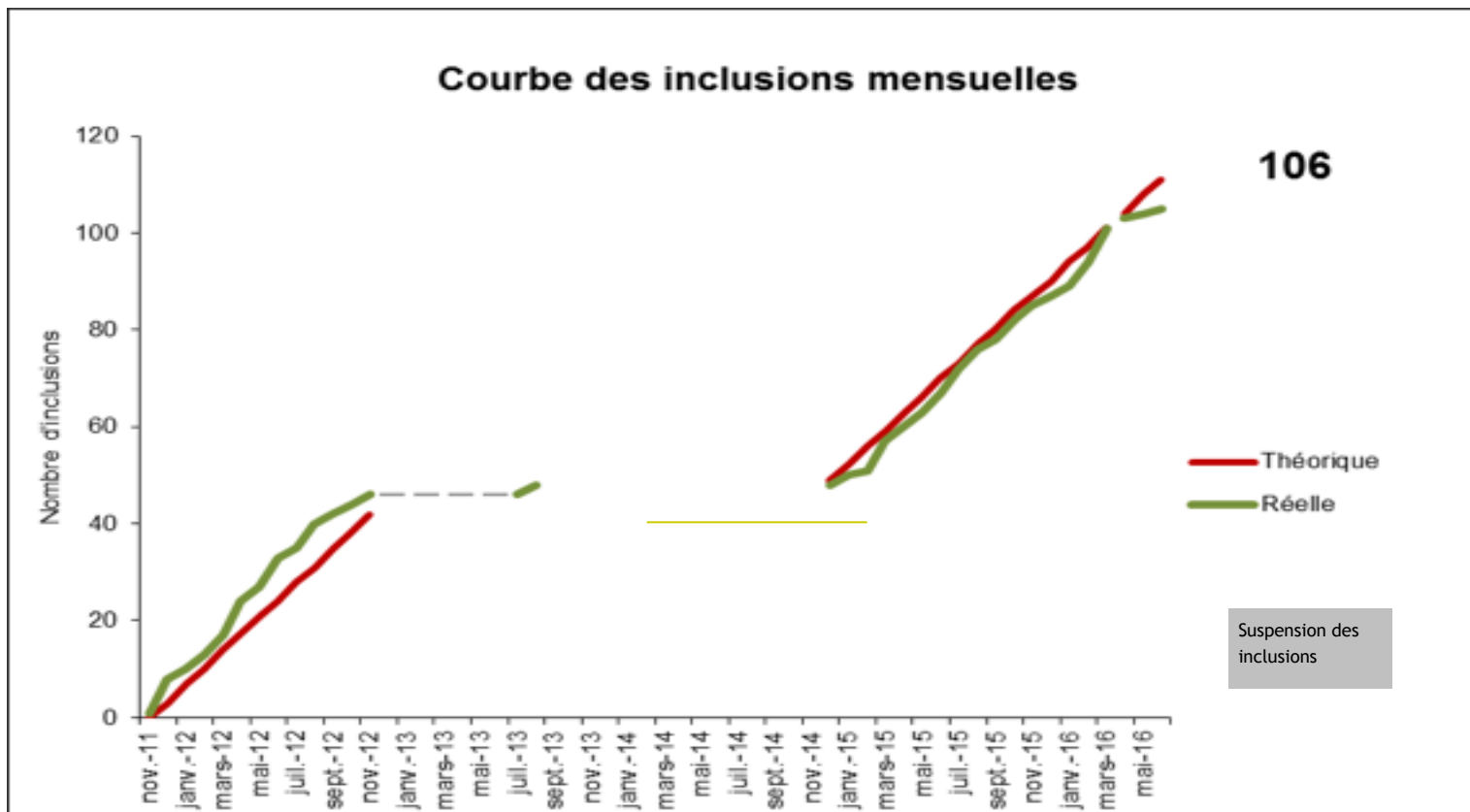
Evaluation du taux de PFS à 9 mois en 2 étapes:

- 1) 43 premiers patients. Si le nombre de patients en progression est ≥ 30 , l'étude sera stoppée. Sinon étape 2)
- 2) 51 nouveaux patients.

Sur les 94 patients, si le nombre de progression est < 60 , on peut conclure que la PFS médiane est ≥ 7.5 mois.

Objectif(s) secondaire(s) :

- Taux de réponses objectives et bénéfice clinique des patients à 12 semaines
- Meilleur taux de réponse observé
- Toxicité de l'association gemcitabine + pazopanib.
- Survie des patients traités
- Corrélation entre la réponse métabolique précoce à 6 semaines et le taux de survie sans progression

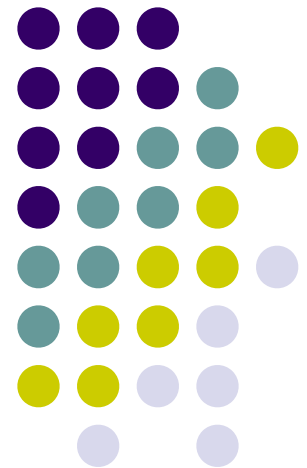


Dernier patient inclus fin MAI 2016!
Pensez à compléter les CRF et les renvoyer
Non respect frequent des critères d inclusion et exclusion

REGO-SARC-1214



Activité et tolérance du Régorafénib chez les patients atteints de sarcome métastatique des tissus mous préalablement traités avec une chimiothérapie à base d'anthracycline : étude internationale de phase II, randomisée, versus placebo

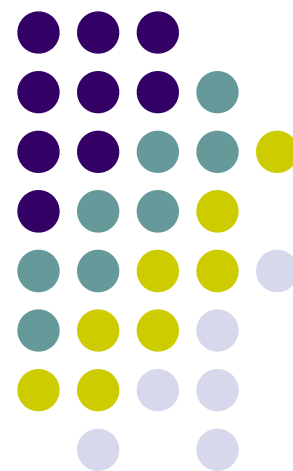


Promoteur : Centre Oscar Lambret - Lille
Coordonnateurs : Nicolas PENEL, MD, PhD
Thomas BRODOWICZ, MD, PhD
Chef de projet Emilie DECOUPIGNY
ARC manager Julien THERY

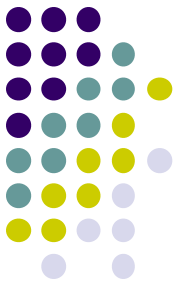
Congrès GSF 2014, conclusion

Prochaines étapes

- Monitoring été 2014 – analyse finale décembre 2015 🎬: présentation orale ASCO 2015!
- Ouverture à la rentrée 2014 d'une 5^{ème} cohorte post-pazo chez les non-lipo
- Discussion d'une phase III ?



RATIONNEL POUR LA COHORTE E

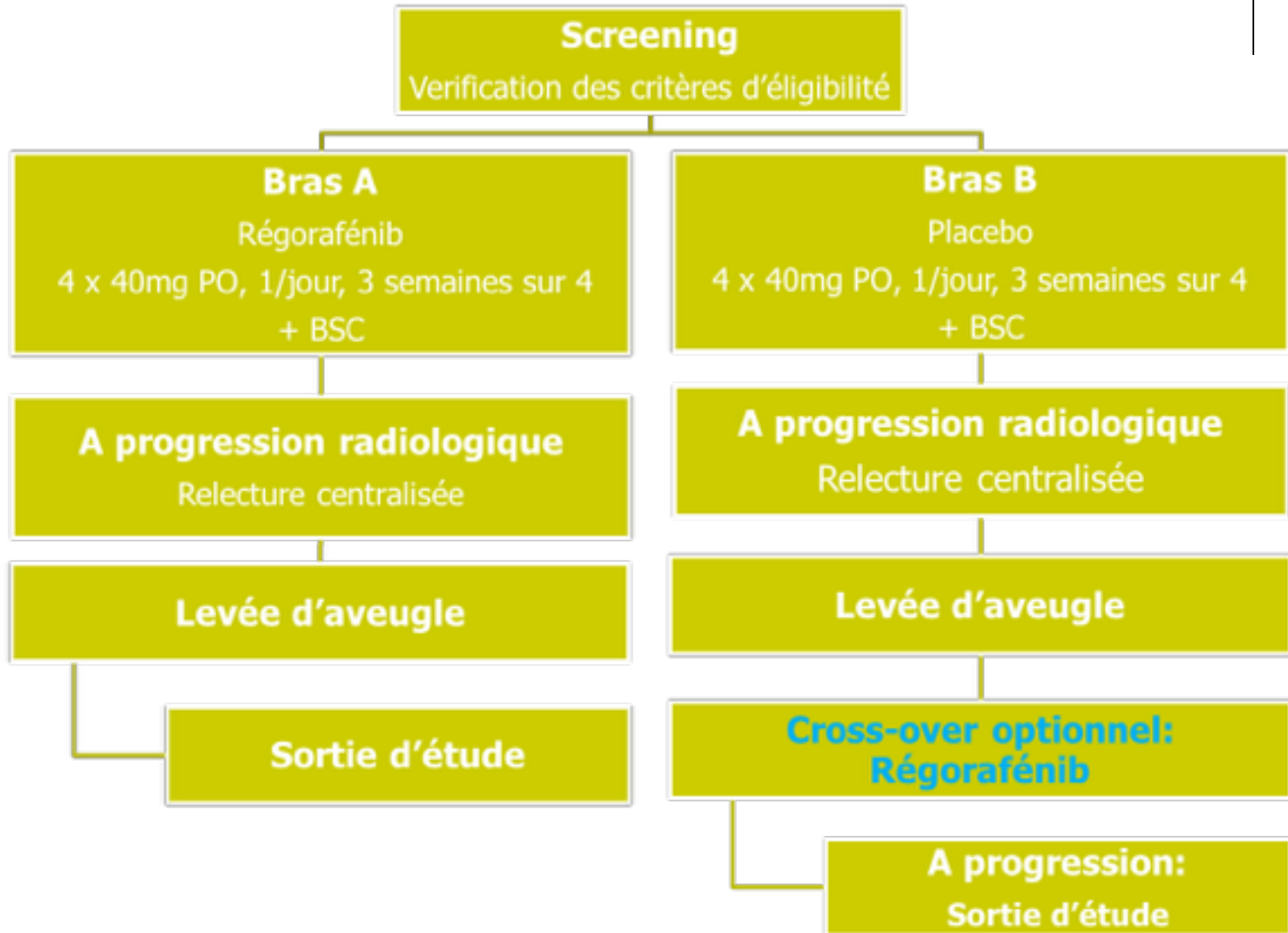
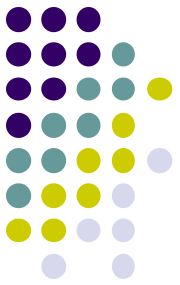


- Seulement 6 patients pré-traités par Pazopanib dans les 4 premières cohortes (AMM et remboursement récents).
- ⇒ Manque de données sur efficacité du Régorafénib après exposition au Pazopanib
- ⇒ Nouvelle cohorte nécessaire avant développement d'une phase III

- **Cohorte E = 44 patients à inclure**
- **Sarcomes des tissus mous non-adipocytaires,**
- **Prétraités par Pazopanib.**
- Stratification selon sous-type histologique:

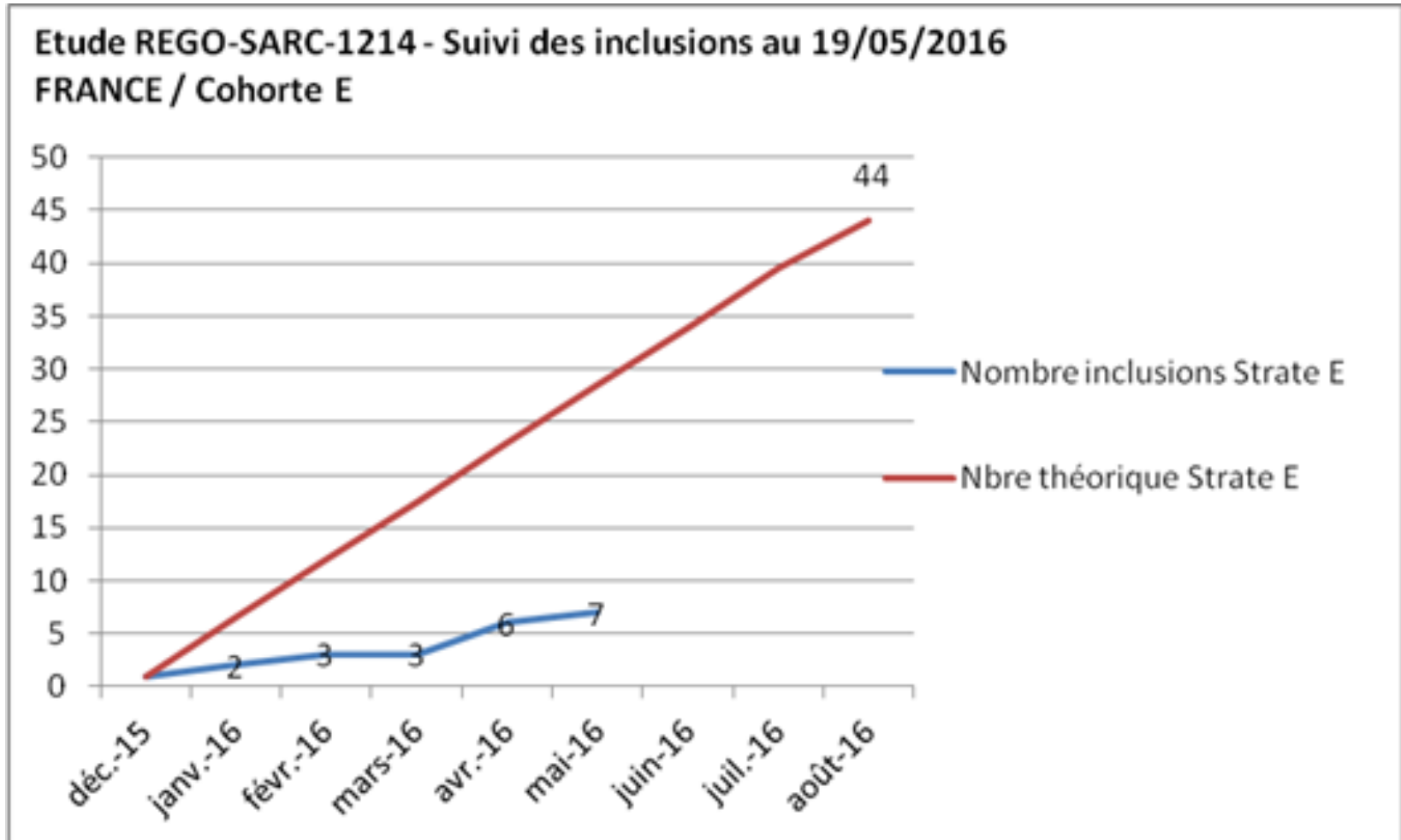
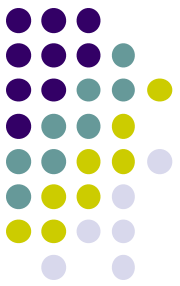
Leiomyosarcome vs Synovialosarcome vs Autres sarcomes

SCHEMA DE L'ETUDE



7 patients inclus : 3 patients à Villejuif, 2 à Lyon, 1 à Bordeaux, 1 à Besançon:

Lenteur des inclusions



Aider la vie!

INSTITUT
BERGONIÉ

Centre Régional de Lutte Contre le
Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest



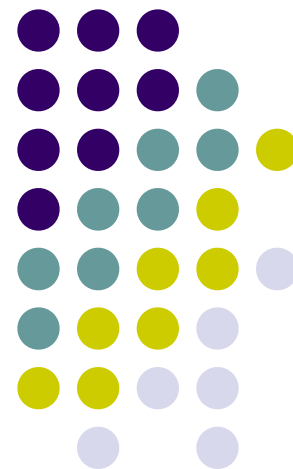
Etude «PEMBROSARC»

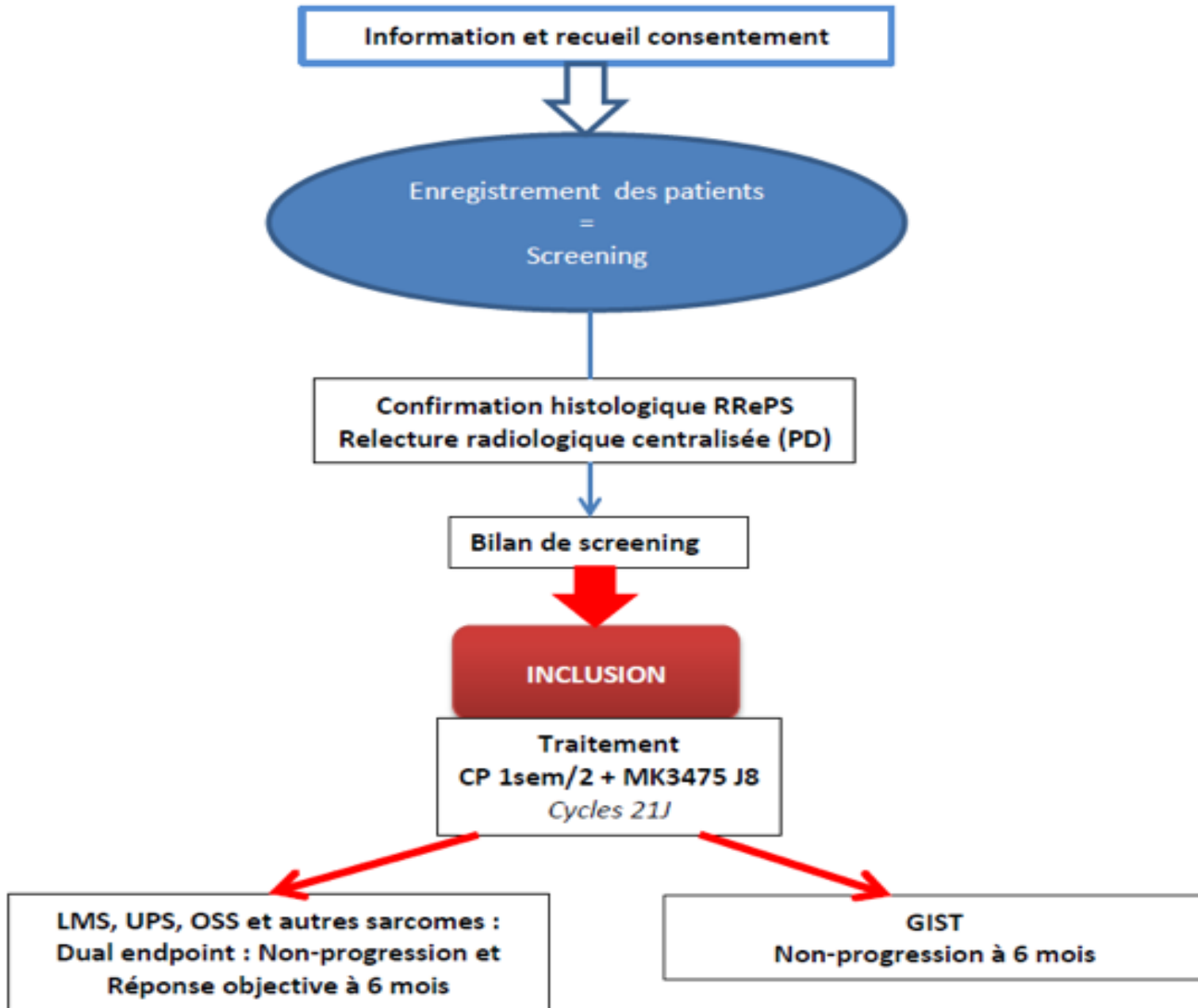
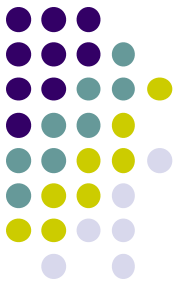
Phase II évaluant l'association du
PEMBROLIZUMAB et
CYCLOPHOSPHAMIDE à posologie
métronomique dans les sarcomes et les
GISTs progressifs

Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***

Attachée de recherche clinique: Cindy Moulaman





Etat des lieux – Juin 2016



8 centres participants

Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Léon Bérard - Lyon
Institut Gustave Roussy - Villejuif
Centre Oscar Lambret - Lille

Institut Curie - Paris
Institut Paoli Calmettes - Marseille
IUCT-Oncohôpital - Toulouse
ICO - Nantes

Design:

-LMS, UPS, Other et OSS: dual-endpoint en 2 étapes, non-progression et réponse objective à 6 mois

-GIST: Simon en 2 étapes, non-progression à 6 mois

5 Strates	LMS	UPS	OtherS	OSS	GIST
Nombre de patients attendus	33	33	33	33	31
Inclusions	15	14	16	4	10

Arrêt définitif des inclusions LMS + OtherS + GIST

Etude « DESMOPAZ »

Patient porteur tumeur desmoïde progressive



Information et recueil consentement

Pré-inclusion

Bilan de screening

Inclusion/Randomisation

Confirmation à l'investigateur de l'inclusion et randomisation (bras de traitement)

J0 = jour de la randomisation

Bras A

Pazopanib 800 mg/j
per os, 12 mois maximum

Bras B

Vinblastine 5 mg/m²,
Methotrexate 30 mg/m²

Cross-over si progression

J1 = 1^{ère} administration
(au plus tard 15 jours
après le bilan de screening)

J1 = jour de la randomisation ou
lendemain

Ratio 2/1

Suivi

Tolérance

J14±3, J28±5,
puis toutes les 4 s

Efficacité

Toutes les 12s

**Evaluation du taux de non
progression à 6 mois**

Etat des lieux – Juin 2016



16 centres participants

Institut Bergonié – Bordeaux
Centre François Baclesse - Caen
Centre Georges-François LECLERC – Dijon
Centre Oscar Lambret – Lille
Centre Léon Bérard – Lyon
Centre René Gauducheau – Nantes
Institut Curie – Paris

IUCT Oncopole – Toulouse
Institut Gustave Roussy – Villejuif
Institut Paoli Calmettes – Marseille
CHU Hautepierre - Strasbourg
APHParis - Hôpital Saint Louis
APHParis – Hôpital Saint Antoine
ICO Paul Papin – Angers

Au 22/06/2015	Bras A pazopanib	Bras B Méthotrexate/ Vinblastine	Total
Nombre de patients attendus	47	25	72
Inclusions	36	20	56

Nouveau ! Depuis l'amendement 5, changement du ratio de randomisation -> 2:1 en faveur du bras pazopanib.

Aider la vie!

INSTITUT
BERGONIÉ

Centre Régional de Lutte Contre le
Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest



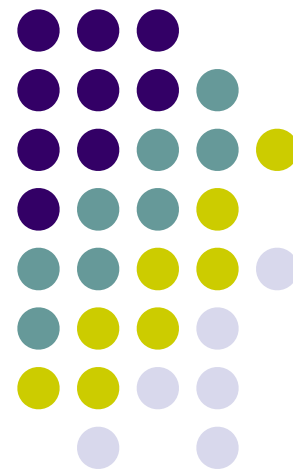
Etude «METZOLIMOS»

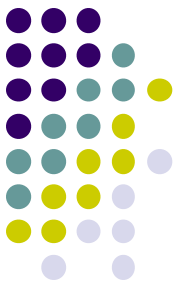
Phase Ib évaluant le
CYCLOPHOSPHAMIDE et le
MÉTHOTREXATE à posologie
métronomique en association avec
l'acide ZOLÉDRONIQUE et le SIROLIMUS
dans les tumeurs solides avec métastases
osseuses et les ostéosarcomes avancés

Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Maud Toulmonde***

Attachée de recherche clinique: Noémie Leblanc





Etat des lieux – Juin 2016

Phase d'escalade de dose
Institut Bergonié - Bordeaux

Phase d'extension
Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Léon Bérard - Lyon
Institut Gustave Roussy - Villejuif

Phase escalade: toute tumeur solide (âge ≥ 18) et OSS âge ≥ 13
2 paliers de doses Sirolimus, schéma 3+3 => RP2D

Phase d'extension: **ostéosarcome** âge ≥ 13 ans
=> non-progression à 6 mois RECIST 1.1

	Phase d'escalade de dose	Phase d'extension
Nombre de patients attendus	6-12	14
<i>Inclusions</i>	9 6 patients dans le 1 ^{er} palier 1 patients dans le 2 nd palier INCLUSIONS FERMEES	Ouverture Juillet 2016 Au 1 ^{er} palier?



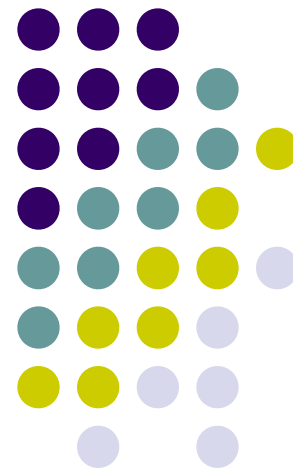
Etude «METROMAJX»

Phase I/II évaluant l'association du
JX-594 et du CYCLOPHOSPHAMIDE à
posologie métronomique dans les
sarcomes et les cancers du sein
progressifs

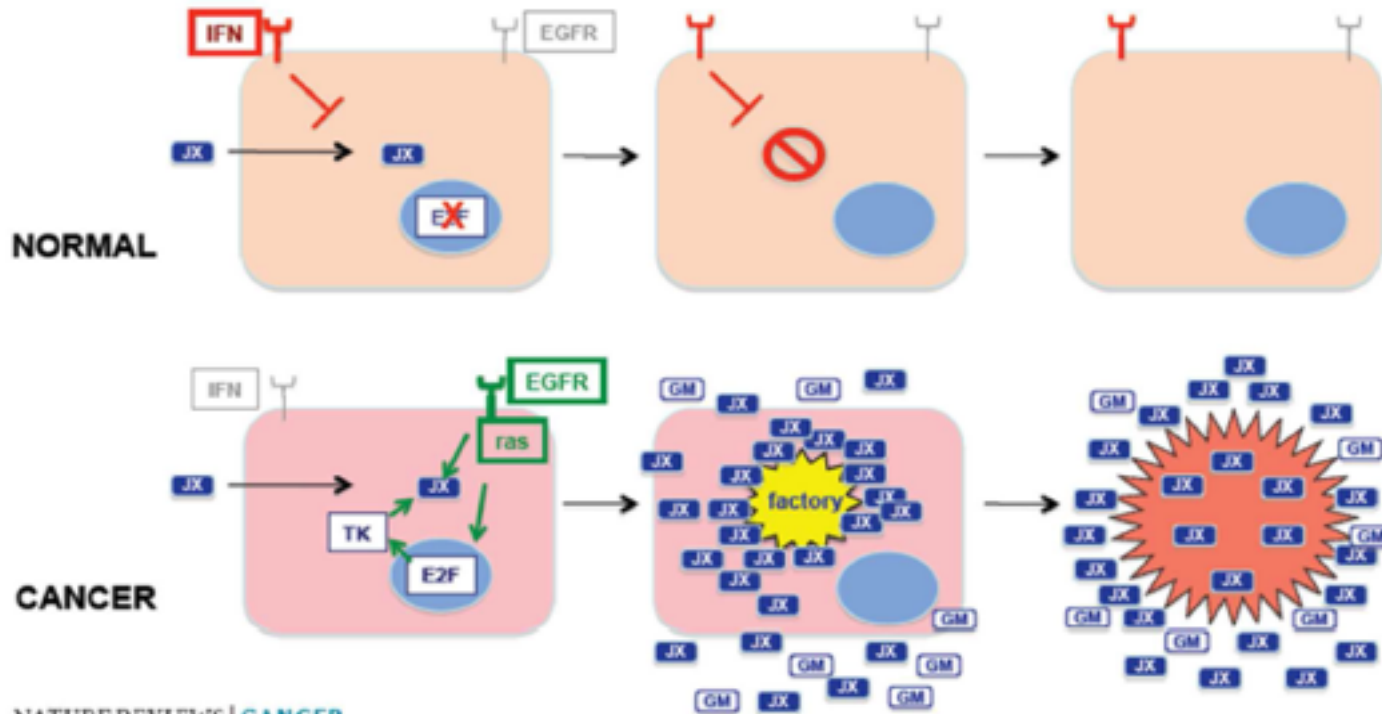
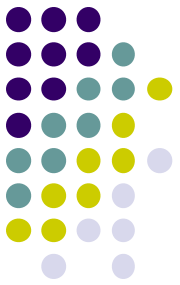
Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***

Attachée de recherche clinique: Sabrina Sellan-Albert



Etude «METROMAJX»



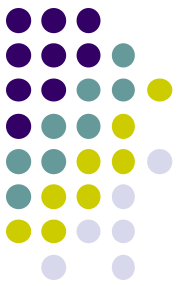
NATURE REVIEWS | **CANCER**

VOLUME 9 | JANUARY 2009 | 65

David H. Kim and Steve H. Thorne

JENNER_{EX}
BIOTHERAPEUTICS

Etat des lieux – Juin 2016



Phase I: 1 centre
Phase II: faisabilité en cours + demande agrément HCB

Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Léon Bérard - Lyon
Centre Georges François Leclerc - Dijon
IGR -> refus

Centre Oscar Lambret - Lille
IUCT Oncopôle - Toulouse

ICO - Nantes

Design:

-Escalade: 2 paliers, schéma 3+3 => RP2D

Phase I toute tumeur solide

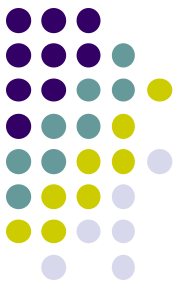
-Extension:

- BC: Simon en 2-étapes, 1 bras => réponse objective sous traitement
- STS: randomisation 2:1 bras association, Simon en 2-étapes => non-progression à 6mois

	Phase I
Nombre de patients attendus	14
<i>Inclusions</i>	6

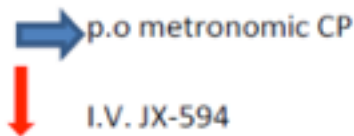
4 patients dans le 1^{er} palier
2 patients dans le 2nd palier
=> 0 DLT

Début estimé de la phase II: Nov-Déc 2016



PHASE II

- Phase I tumeurs solides
- Phase II cohortes sarcomes et sein **HER2-**
- Pour Sarcomes = **R 2:1** CP seul vs CP + JX-594
- Objectif Ppal = Non progression à 6 mois



	Phase II: BC	Phase II: STS
Nb patients attendus	32	72

Etude «TARMIC»

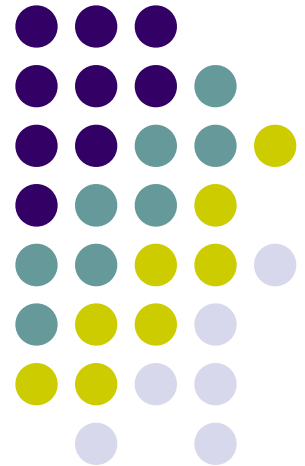
Ciblage du microenvironnement et de l'immunité cellulaire par TRABECTEDINE hebdomadaire en association avec le CYCLOPHOSPHAMIDE à posologie métronomique chez les patients prétraités pour un sarcome des tissus mous avancé.

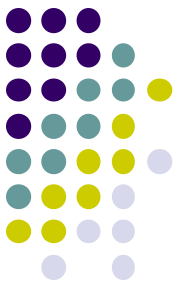
Etude de phase I/II du Groupe Sarcome Français

Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***

Attachée de recherche clinique: Noémie Leblanc





Etat des lieux – Juin 2016

Phase I d'escalade de dose

Institut Bergonié - Bordeaux
(ouvert)
Centre Léon Bérard - Lyon (non
ouvert)

Phase II: 3 centres

Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Léon Bérard - Lyon
Institut Gustave Roussy -
Villejuif

STS

Phase I : 4 paliers de doses Trabectedine, schéma 3+3 => RP2D

Phase II : Simon en 2-étapes, 1 bras => non-progression à 6 mois RECIST 1.1

	Phase I	Phase II
Nombre de patients attendus	12-24	27
<i>Inclusions</i>	5 3 patients dans le 1 ^{er} palier 2 patients dans le 2 nd palier	

Aider la vie!

INSTITUT
BERGONIÉ

Centre Régional de Lutte Contre le
Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest



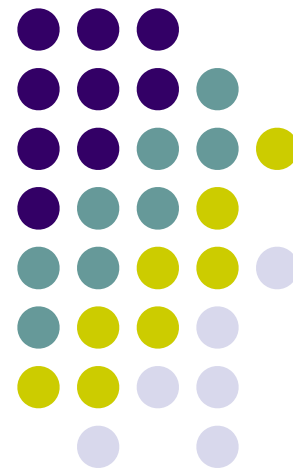
Etude « Pre-ToxE »

Prédiction de la toxicité sévère des
thérapies ciblées chez les patients âgés
atteints de cancers

Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***

Attachée de recherche clinique: Amandine Bellanguez



Protocole Pre-ToxE



4 centres

Institut Bergonié -
Bordeaux

CHU Bordeaux

IUCT Oncopôle -

Toulouse

Centre Antoine Lacassagne -
Nice

MEP IB: 17/12/2015
Conventions envoyées

Etude de recherche non-interventionnelle avec collection d'échantillons biologiques

	N
Nombre de patients attendus	300
Inclusions	6

POPULATION

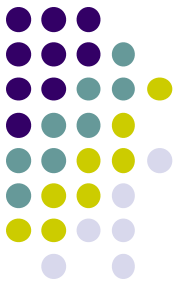
Patient âgé de **75 ans ou plus**

Prescription ITK dans le cadre de l'AMM: pazopanib, régorafénib, sunitinib, axitinib et sorafénib

SCHEMA

Evaluation gériatrique baseline – après 2 mois de traitement – fin de traitement (G8, MNA, Charlson, ADL, IADL, etc)

PK/PD: baseline – 1 mois de traitement



Etudes GISTs

Etude « CYCLIGIST »

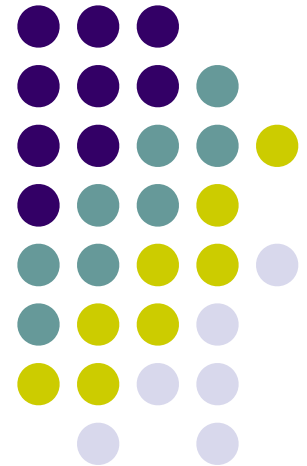
Phase II évaluant le PALBOCICLIB dans
les GIST progressives avec délétion de
P16/ CDKN2A

après échec de l'IMATINIB et du SUNITINIB

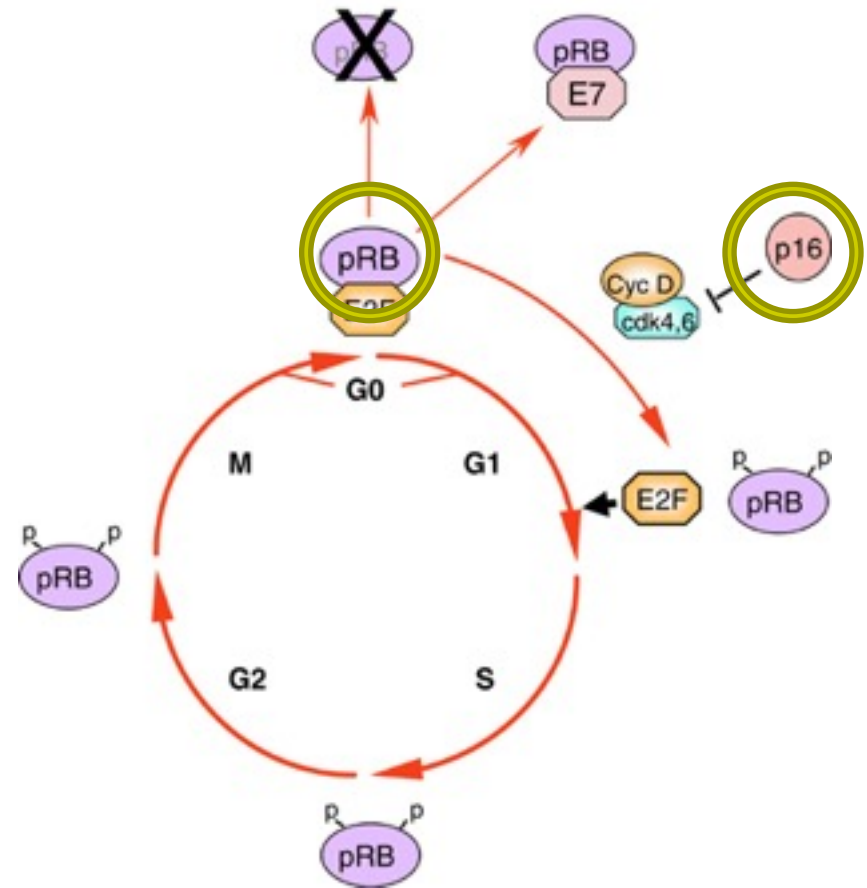
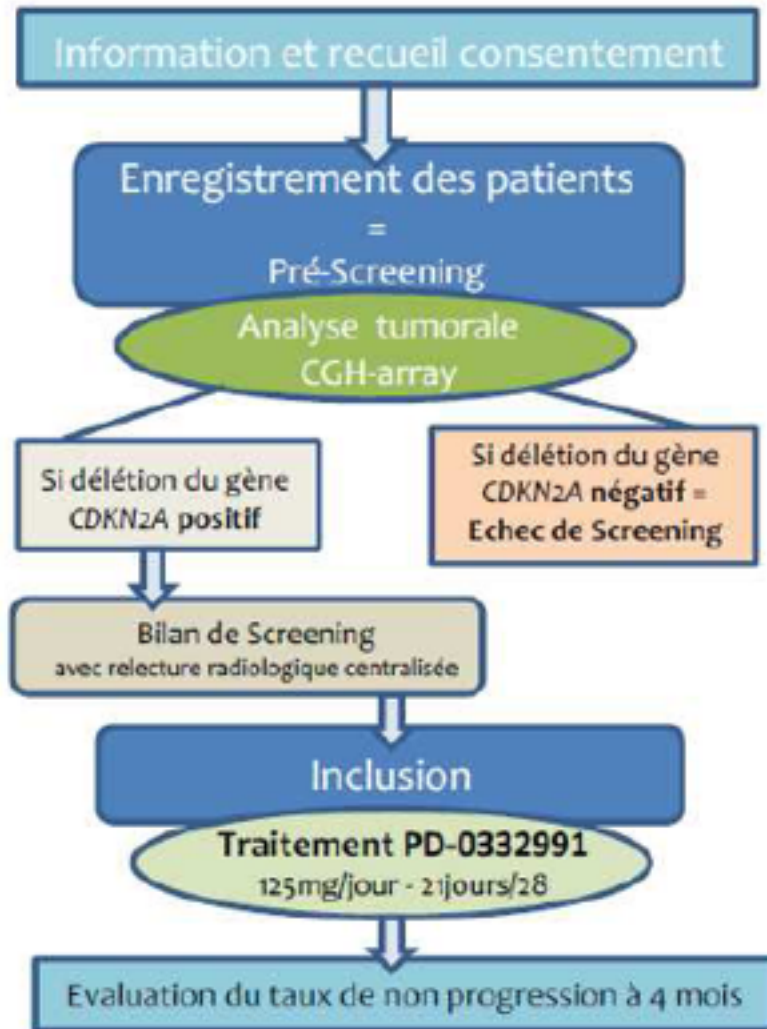
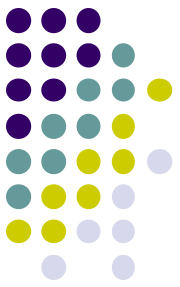
Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***

Attachée de recherche clinique: David Juzanx



Etude « CYCLIGIST »



Etat des lieux – Juin 2016



9 centres participants

Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Georges-François Leclerc -
Dijon
Centre Oscar Lambret - Lille
Centre Léon Bérard - Lyon
Hôpital de la Timone - Marseille

Centre Alexis Vautrin - Nancy
Centre René Gauducheau -
Nantes
Hôpital Robert Debré - Reims
Institut Gustave Roussy - Villejuif

Nombre de patients attendus	63
Nombre de patients enregistrés	71
Inclusions	26
Echec de screening pour non-délétion du gène P16 ou non interprétable	32 sur 71 analysés au 14/06/2016

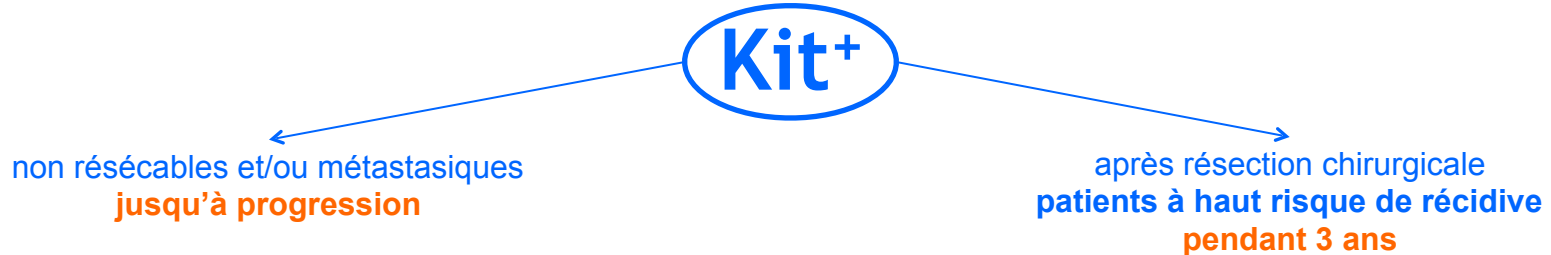
- 4 patients décédés en cours de screening
- 5 échecs de screening pour autres critères non respectés
- 4 patients en cours de screening

Analyse
intermédiaire à
venir:
Actualisation
données +++

Fort risque de récurrence des GISTs

40 % des cas après résection chirurgicale sans traitement adjuvant
(récurrence locale et/ou métastases (foie, péritoine) dans les 2 ans)

Indications actuelles de l'Imatinib dans les GIST :



① Utilisation prolongée d'Imatinib (> 3 ans) en traitement adjuvant :

- Diminution du risque de récurrence ?
- Augmentation de la survie globale ?

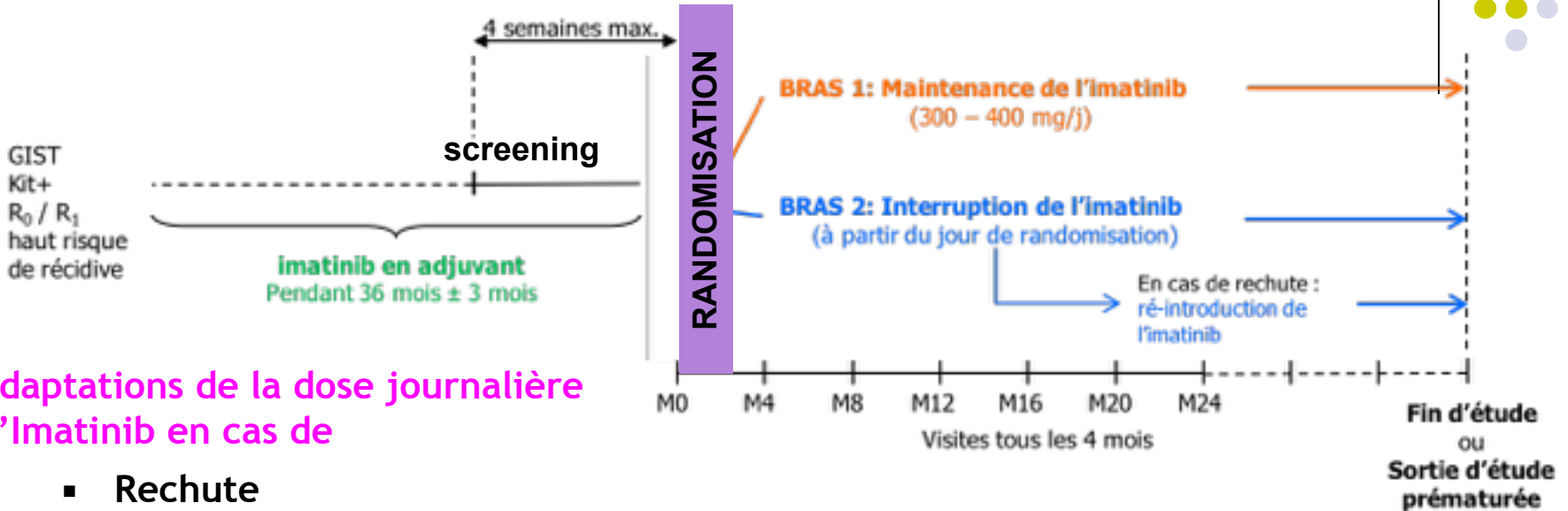
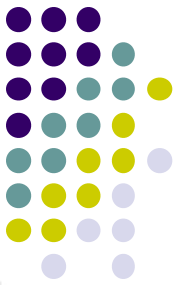
② Récurrence : Réintroduction d'Imatinib après thérapie adjuvante de 3 ans

- Efficacité ?

ETUDE IMADGIST

Intérêt de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement adjuvant par Imatinib après 3 ans dans le traitement des GIST réséqués à haut risque de récurrence?

IMADGIST: SCHEMA DE L'ETUDE



Adaptations de la dose journalière d'Imatinib en cas de

- Rechute
- Toxicité

OBJECTIF PRINCIPAL:

Survie sans maladie

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Survie globale
- Délai d'apparition d'une résistance secondaire
- Taux de réponse complète (bras « interruption » : en cas de réintroduction après récurrence)
- Sécurité/Tolérance à l'imatinib, Qualité de vie pendant le traitement

PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION



- ≥ 18 ans;
- GIST avec **mutation documentée de KIT** (CD117) (marquage avec anticorps polyclonal DAKO A4502)
- Résection macroscopiquement complète de type **R0 ou R1** de la tumeur primaire **sans lésion résiduelle ou métastase apparente** sur CT scan/IRM dans les **4 semaines** avant inclusion
- **Risque de récurrence $\geq 35\%$** selon la classification du NCCN (National Comprehensive Cancer Network Task Force on GIST) (Demetri *et al.*, 2010)
- Traitement par **IMATINIB** (300 ou 400 mg/jour) **initié immédiatement après la chirurgie et maintenu pendant 3 ans** (36 ± 3 mois au moment de la randomisation), **sans interruption > 3 mois consécutifs ou 6 mois au total**
- **PS ≤ 2** (ECOG), **Paramètres biologiques normaux**

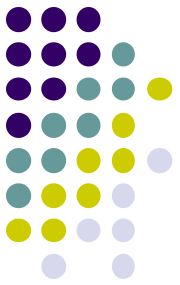
CONSIDERATIONS STATISTIQUES

■ Nombre de patients à inclure

➤ **+12% Survie Sans Maladie** à 3 ans (75% vs 87%)

➤ **256 patients** (128/Bras) nécessaires pour mettre en évidence cette différence entre les 2 bras avec un test du log-rank et avec :
une puissance de 85%, un risque $\alpha = 5\%$
Randomisation stratifiée par
Centre, Risque de rechute ($\leq 70\%$ ou $> 70\%$)

ETAT D'AVANCEMENT

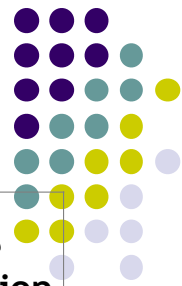


Nombre de sujet à inclure: 256 patients (128/Bras) en 36 mois

- **1^{er} centre ouvert (CLB): 19/11/2014**
- **1^{ere} inclusion: 20/12/2014**
- **12 centres ouverts (2 centres APHP en attente de retour convention inter-établissement + CHU Toulouse en attente date MEP)**
- **Au 01/06/2016: 19 pts randomisés (128 devraient l'être selon la courbe prévisionnelle)**

Les patients semblent être adressés plutôt en cabinet de ville et échappent au circuit CLCC ou CHU

CENTRES PARTICIPANTS



	Nbre d'inclusion s
Centre Léon Bérard - Lyon	2
Centre Oscar Lambret – Lille	3
CHU Robert Debré - Reims	3
CHU La timone - Marseille	2
Institut Cancérologie Lorraine - Nancy	1
Institut Gustave Roussy	4
Institut de Cancérologie de l'Ouest- St Herblain	2
Institut Lucien Neuwirth - St Priest en Jarez	2
Institut Paoli Calmettes - Marseille	0
Institut du Cancer de Montpellier - Montpellier	0
CHRU de Besançon - Hôpital Minjoz - Besançon	0
Institut Bergonié - Bordeaux	0

Le CLB est dans la possibilité d'ouvrir d'autres centres!



GIGIST

Evaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant par Imatinib (Glivec®) chez les patients porteurs d'une tumeur stromale gastro-intestinale de risque intermédiaire présentant un Index Génomique de mauvais pronostic. Etude multicentrique, prospective, randomisée : essai de phase III

Promoteur : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Coordonnateur: Sébastien Salas

Objectif principal : Taux de rechute métastatique à 2 ans

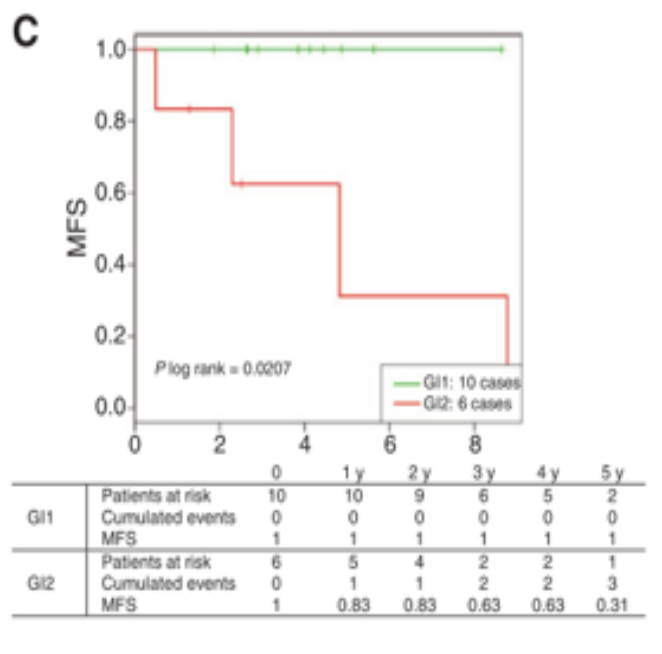
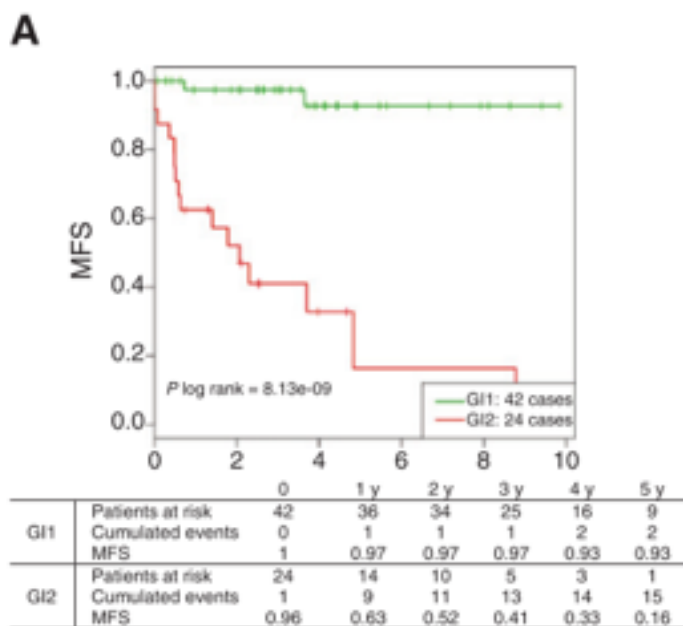
- 80 patients pour l'étude principale randomisée soit 40 par bras
- 120 patients pour l'étude optionnelle non randomisée



GIGIST

Evaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant par Imatinib chez les patients porteurs d'une GIST de risque intermédiaire présentant un Index Génomique de mauvais pronostic.

Etude multicentrique, randomisée de phase 3



Genomic Index :
 $(GI = A^2 / C)$, where A is the total number of alterations gains or losses and C is the number of chromosomes involved in these alterations in Comparative Genomic Hybridization array (CGH array))

Figure 4. Kaplan-Meier analysis of MFS according to Genomic Index (A), AFIP classification (B), and Genomic Index in the subgroup of AFIP intermediate-risk cases (C). GI1 and GI2 are low and high Genomic Index patients, respectively. M1, M2, and M3 are AFIP low-, intermediate-, and high-risk GISTs.

Clinical Cancer Research

AKR

Mitotic Checkpoints and Chromosome Instability Are Strong Predictors of Clinical Outcome in Gastrointestinal Stromal Tumors

Pauline Legenda, Gaëlle Péro, Audrey Kauffmann, et al.

Clin Cancer Res 2012;18:825-838. Published OnlineFirst December 13, 2011.

Pour toute information contactez : sebastien.salas@ap-hm.fr

Evaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant par Imatinib chez les patients porteurs d'une GIST de risque intermédiaire présentant un Index Génomique de mauvais pronostic.

Etude multicentrique, randomisée de phase 3

Déroulement de l'étude

Critères inclusion:

- ≥ 18 ans et PS:0-2

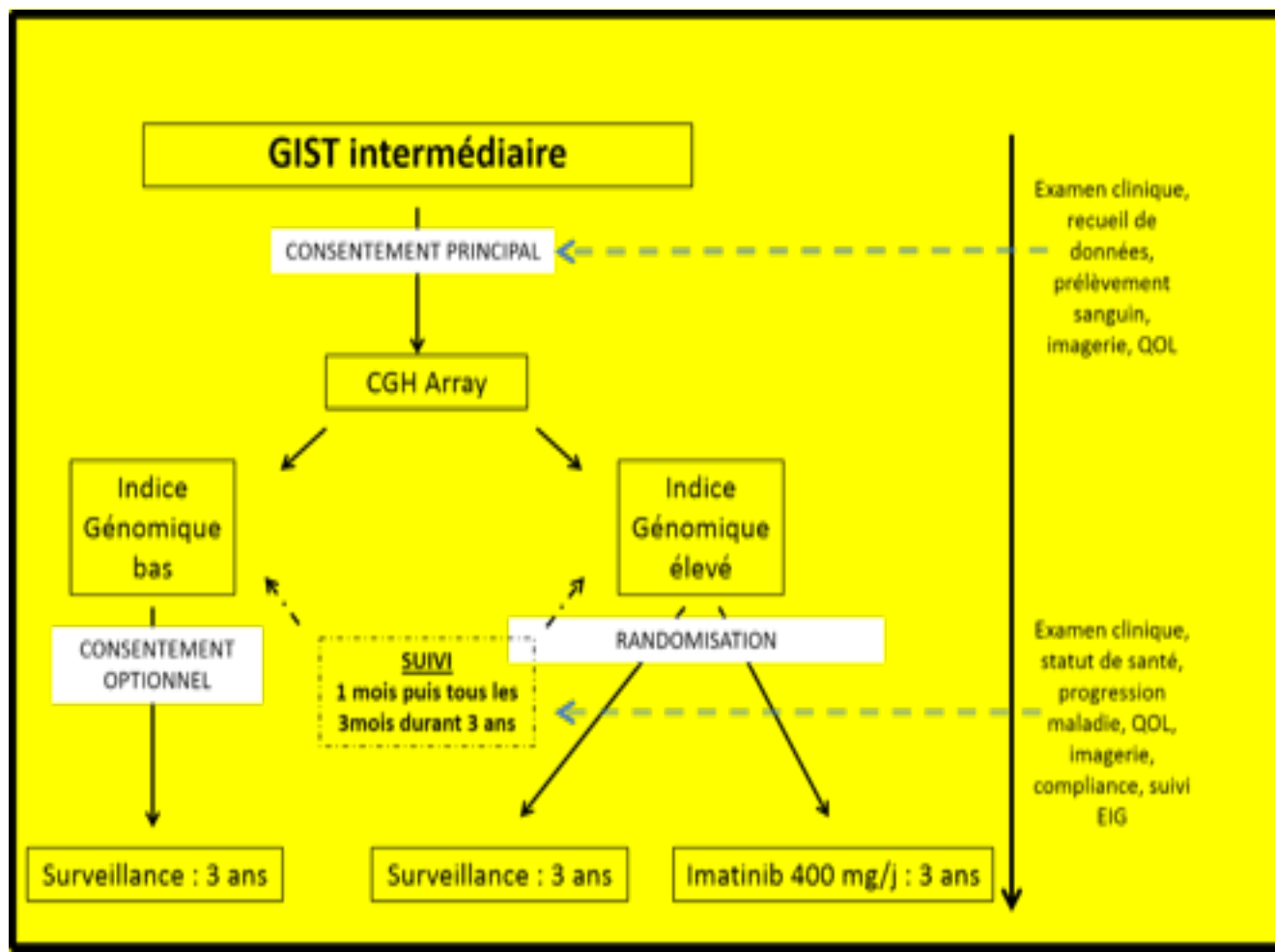
-Aucune radiothérapie, chimiothérapie, aucun TKI

-**GISTS de risque intermédiaire selon la classification de Miettinen**

-GIST avec un Genomic Index ≥ 10 déterminé par CGH Array

-Chirurgie de la tumeur réalisée dans les 2 semaines

à 2 mois avant le début du





GIGIST: Principaux centres associés

18 centres participants

Pr Salas

Pr Adenis Antoine

Pr Blay Jean Yves

Pr Bertucci François

Dr Bompas Emmanuelle

Pr Bouche Olivier

Dr Chaigneau Loïc

Dr Chevreau Christine

Dr Collard Olivier

Pr Cupissol Didier

Dr Ferru Aurelie

Dr Isambert Nicolas

Dr Italiano Antoine

Pr Kurtz Jean-Emmanuel

Dr Landi Bruno

Dr Lecesne Axel

Dr Lecomte Thierry

Dr Manfredi Sylvain

CHU La Timone : OUVERT

CLCC Oscar Lambret

CLCC Leon Berard

Institut Paoli-Calmette

CLCC René Gauducheau

Centre Hospitalier Universitaire de Reims

CHU Besançon

CLCC Claudius Regaud

Institut de Cancérologie de la Loire

Institut régional du Cancer de Montpellier

CHU Poitiers

CRLCC Georges-François Leclerc Dijon

CLCC Bergonie

CHRU Strasbourg

Hôpital Européen G. Pompidou

Institut Gustave Roussy

CHRU Tours

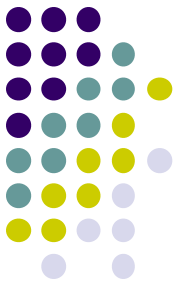
CHU Rennes

Futures études: sarcomes des tissus mous, Gists



Avec ouverture en cours ou mise en place
avant fin 2016

Etudes à ouverture prochaine



- Altitudes
- Radiosarp
- Neo-sarcomics
- Propan
- LMS04
- Combinair 3

ALTITUDES-1508

**Cohorte prospective avec base Clinico-Biologique
nationale des cas incidents de tumeurs desmoïdes
Projet ALTITUDES**



Promoteur :

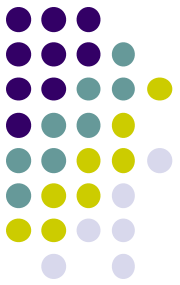
Centre Oscar Lambret - Lille (Pour le Groupe
Sarcome Français, GSF/GETO)

Coordonnateur :

Docteur Nicolas PENEL – Centre Oscar Lambret

Co-coordonnateur :

Professeur Sébastien SALAS – CHU Timone



OBJECTIF PRINCIPAL

CRITERES D'EVALUATION

1: OBJECTIF PRINCIPAL	1: CRITÈRE D'EVALUATION PRINCIPAL
<p>Constituer au niveau national, la plus grande cohorte de tumeurs desmoïdes (TD), annotée aux plans clinique, mutationnel et évolutif.</p>	<p>Les cas incidents sont définis comme ceux diagnostiqués à partir du 01/01/2016 sur le territoire français, cas confirmés par un second avis anatomo-pathologique au sein du réseau RRePS</p>



OBJECTIFS SECONDAIRES
CRITERES D'EVALUATION
(1/3)

OBJECTIFS SECONDAIRES 1/ 3

CRITÈRES D'ÉVALUATIONS
SECONDAIRES 1/3

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Décrire les modalités de prise en charge des patients atteints d'une TD et leur devenir, • Décrire le lien entre la polypose et les cas incidents de TD, • • • Décrire la proportion de cas caractérisés par une mutation somatique de CTNNB1, • Identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité tumorale, | <ul style="list-style-type: none"> • Description de la prise en charge, • • • • Recherche d'une polypose par chromoscopie systématique du colon droit et sigmoïde, chez les patients adultes • Recherche systématique d'une mutation somatique de la CTNNB1 au sein du réseau RRePS, • Courbes de survie (Kaplan-Meier), test de Log-rank et modèle de Cox univarié. |
|---|---|



OBJECTIFS SECONDAIRES CRITERES D'EVALUATION

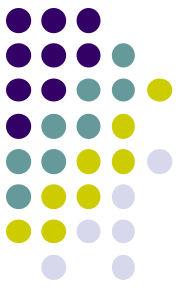
(2/3)

OBJECTIFS SECONDAIRES 2/ 3

- Décrire l'**impact** de la survenue de **grossesse** sur l'évolution d'une TD,
- Décrire l'**impact** des différentes **stratégies thérapeutiques** usuelles de façon globale et dans des sous-groupes homogènes de patients à risque différent sur la récurrence et la survie sans progression,

CRITÈRES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES 2/3

- Taux de récurrence ou de progression selon RECIST pour les patientes présentant une persistance évolutive au début de la grossesse,
- Meilleure réponse et survie sans progression selon RECIST 1.1



OBJECTIFS SECONDAIRES CRITERES D'EVALUATION (3/3)

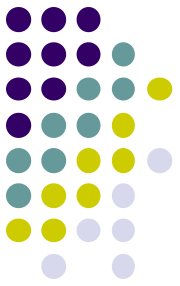
OBJECTIFS SECONDAIRES 3/ 3

- Décrire l'**impact** aux niveaux **psychologique, émotionnel, social** et de la **qualité de vie** des différentes **stratégies thérapeutiques** usuelles et la résistance au traitement, au niveau individuel et populationnel

CRITÈRES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES 3/3

- Conséquences de la maladie au moment du diagnostic et un an après le diagnostic selon les différents traitements mis en œuvre:
 - niveau de douleur (EVA),
 - Retentissement psycho. (éch. HADS),
 - qualité de vie (QLQC30),
 - situation professionnelle,
 - statut marital,
 - situation financière.

ALTITUDES-1508



A ce jour (17/06/2016)

5 inclusions (à Lille)

Ouverture des centres

4 centres ouverts : COL, GFL Dijon, Baclesse Caen, Gustave Roussy,

1 programmé : St Priest le 01/07/16

2 centres à ouvrir prochainement, date à déterminer : CH de Caen, CH de Bordeaux

les autres : en cours de retour de convention...

Combien de centres participants au total??



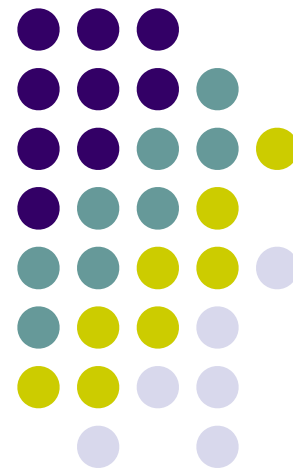
Etude «RADIOSARP»

Association concomitante de l'Olaparib
et de la radiothérapie chez les patients
porteurs d'un sarcome des tissus mous
localement avancé et/ou inopérable :
étude de phase Ib

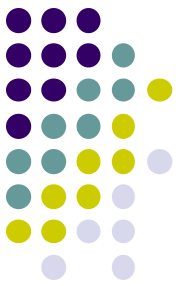
Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr P. Sargos/Dr B. Henriques***

Attachée de recherche clinique: David Juzanx



Protocole Radiosarp



6 centres

Institut Bergonié - Bordeaux Centre Léon Bérard - Lyon IUCT Oncopôle - Toulouse	Institut Gustave Roussy - Villejuif ICM - Montpellier Centre Oscar Lambret - Lille	1^{ère} MEP : 14/06/2016 Conventions envoyées
Escalade de dose		Extension
Nombre de patients attendus	24	15

OBJECTIF

Escalade: détermination RP2D, MTD, DLT

Extension: non-progression à 6 mois

POPULATION

STM membre - paroi du tronc: localement avancé ou rechute locale inopérable

Adulte \geq 18 ans

ECOG 0 - 1 - 2

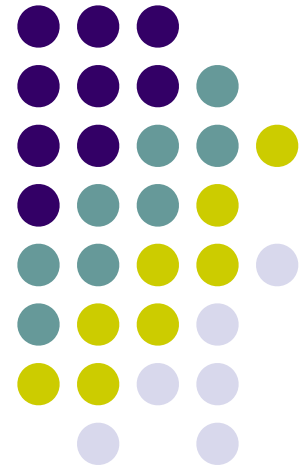
SCHEMA TRAITEMENT

4 paliers de dose Olaparib: J1 à la fin de la RT. Poursuite possible.

RT 59,4 Gy: début à J8 sur 6,5 semaines

Etude «NEO-SARCOMICS»

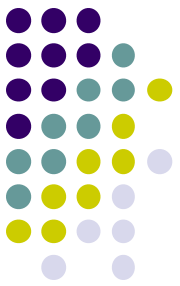
Valeur pronostique de la signature
CINSARC et association à l'efficacité de
la chimiothérapie. Etude Bio-marqueur.



Promotion Institut Bergonié, Bordeaux
*Coordonnateur projet: **Frédéric Chibon***

*Investigateur-Coordonnateur : **Dr Antoine Italiano***
Attachée de recherche clinique: Cindy Moulaman

Protocole Néo-Sarcomics



10 centres

Institut Bergonié - Bordeaux
Centre Léon Bérard - Lyon
IUCT Oncopôle - Toulouse
Timone - Marseille
Institut Curie - Paris

Institut Gustave Roussy - Villejuif
ICO - Nantes
Centre Oscar Lambret - Lille
IPC - Marseille
CGFL - Dijon

**1^{ère} inclusion:
07/2016**

	N
Nombre de patients attendus	2015

OBJECTIF

Ppal: validation signature CINSARC / Fact. Pronostique survie sans méta
association CINSARC - efficacité CT néo-adj par Anthracycline

POPULATION

STM opérable non méta avec indication RCP de ttt/CT néo-adj Anthracycline

Adulte ≥ 18 ans

ECOG 0 - 1

Matériel tumoral congelé ou nouvelle biopsie

SCHEMA ETUDE

Traitement à la discrétion de l'investigateur - recueil données ttt + survie

Etude de détermination de dose sur un critère modélisant efficacité-toxicité du propranolol en association avec le cyclophosphamide métronomique à dose fixe, par voie orale, chez les patients atteints d'angiosarcome localement avancé ou métastatique : essai séquentiel collaboratif et innovant du Groupe Sarcome Français (GSF/GETO)

Rationnel :

- | | |
|--|---|
| ➤ Antagoniste des récepteurs β -Adrénrgiques (BAR) | Traitement dans mélanome, cancer du sein, cancer de la prostate |
| ➤ Récepteur β -Adrénrgiques | Expression +++ dans les tumeurs vasculaires dont angiosarcome |
| ➤ Beta bloquant | Rôle +++ dans les tumeurs vasculaires de malignité intermédiaire |
| ➤ Propranolol (antagoniste des BAR) | Traitement de référence contre les tumeurs bénignes (e.g Hémangiome infantile), à haut niveau d'expression de BAR |



Intérêt du Propranolol dans les tumeurs vasculaires plus malignes, type angiosarcome

Critères d'inclusion :

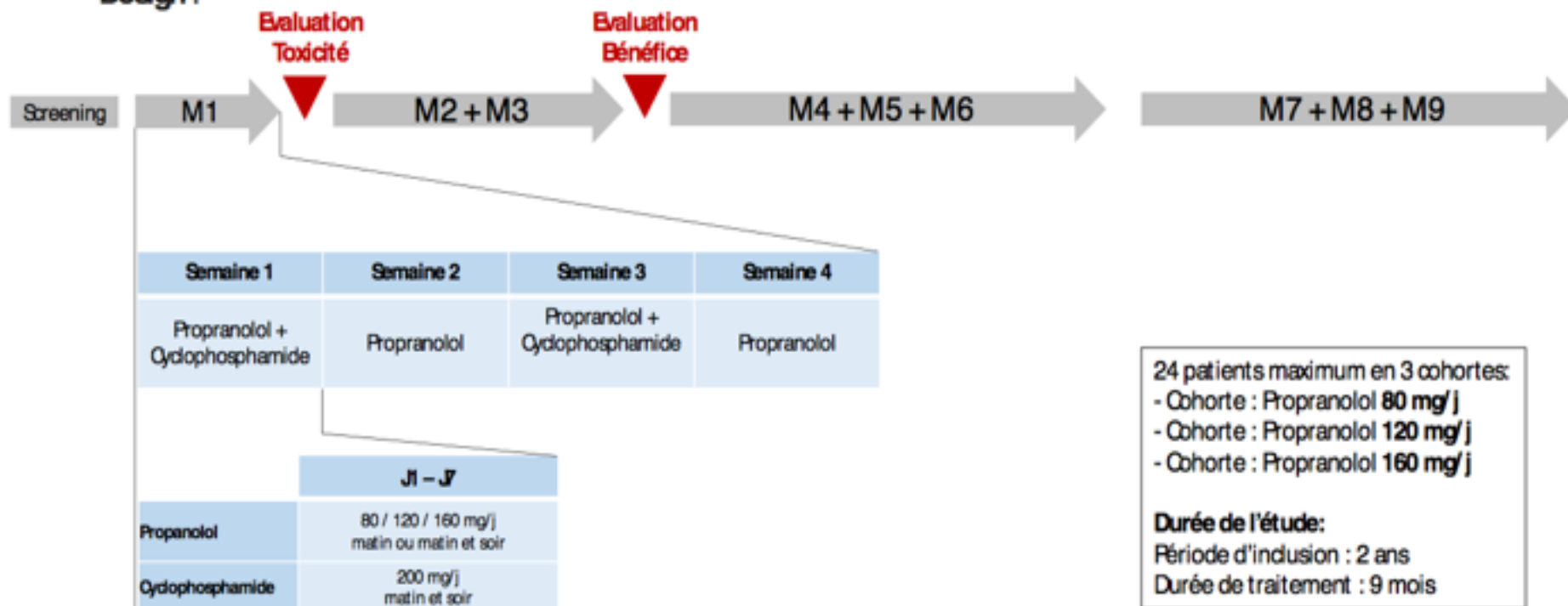
- ≥ 18 ans;
- Angiosarcome de stade localement évolué ou métastatique et considéré comme non susceptible d'être traité par radiothérapie ou chirurgie à visée curative après prise de décisions pluridisciplinaire;
- Traitement systémique antérieur avec paclitaxel ou doxorubicine;
- Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST de la version 1.1;
- Aucune métastase cérébrale ou méningée; Pas plus de deux lignes de chimiothérapie antérieures;
- OMS ≤ 2 ; fonctions biologiques adéquates

Critères de non-inclusion :

- Femmes enceintes ou allaitantes; Sujets avec une contre-indication au propranolol,
- Phénomènes de Raynaud Graves, traitement systémique antérieur par Cyclophosphamide

Objectif : Déterminer la dose efficace optimale de propranolol (80 mg, 120 mg et 160 mg), chez les patients présentant un angiosarcome traité par cyclophosphamide

Design :





Signature
consentement
+
visite
d'inclusion

Administration jour 1 : 40 mg/jour et contrôle 4h après la dose	Administration jour 2 : 80 mg/jour en une seule prise ?	Administration jour 3 : Evaluation des effets indésirables
Administration jour 1 : 40 mg/jour et contrôle 4h après la dose	Administration jour 2 : 80 mg le matin et 40 mg la nuit	Administration jour 3 : Evaluation des effets indésirables
Administration jour 1 : 40 mg/jour et contrôle 4h après la dose	Administration jour 2 : 160 mg une fois par jour (en une seule prise ?)	Administration jour 3 : Evaluation des effets indésirables

SUIVI

1 mois, 3mois, 6
mois et 9 mois



association
CYCLOPHOSPHAMIDE

HOSPITALISATION 72 h

Examen
clinique, recueil
de données,
prélèvement
sanguin, TAP
scanner, IRM

Examen
clinique, statut
de santé,
progression
maladie, ECG,
TAP scanner,
IRMcompliance,
suivi ECG



Planning des visites et examens

	Sélection V1	Inclusion V1.8	V2.8	V3M1	V4M3 V5M6	V6M9
Consentement		X				
Antécédents cliniques		X				
Critères d'inclusion	X	X				
Critères d'exclusion	X	X				
Traitements antérieurs		X				
Traitements concomitants		X				
Examen clinique		X	X	X	X	X
TA et FC		X	X	X	X	X
ECG		X	X	X	X	X
Score OMS	X	X	X	X	X	X
Analyses sanguines (Hématologie et Biochimie)		X			X	X
Bandelette urinaire		X				
Scanner TAP		X			X	X
IRM*		X			X	X
Prescription du propranolol		X		X	X	
B/BG		X	X	X	X	X
Observance			X	X	X	X

* Patient atteint d'angiosarcome des extrémités seulement

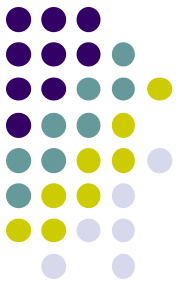
Centres participants à l'étude :

- 01 : CHU Timone, Marseille (Adulte) : Pr. S. Siles
- 02 : CHU Timone, Marseille (Pédiatrie) : Dr N. André
- 03 : Institut Paoli-Calmettes, Marseille : Pr. F. Bertucci
- 04 : CLCC Léon Berard, Lyon (Adulte) : Pr. J-Y. Blay
- 05 : CLCC Léon Berard, Lyon (Pédiatrie) : Dr. C. Faure-Cornter
- 06 : CLCC René Gauducheau, Nantes : Dr. E. Bompas
- 07 : CHU Besançon, Besançon : Dr. L. Chaigneau
- 08 : CLCC Claudius Regaud, Toulouse : Dr. C. Chevreau
- 09 : CLCC Georges-François Lederc, Dijon : Dr. N. Isambert
- 10 : CLCC Bergonie, Bordeaux : Dr. A. Italiano
- 11 : CHU Strasbourg, Strasbourg (Adulte) : Pr. J-E Kurtz
- 12 : CHU Strasbourg, Strasbourg (Pédiatrie) : Pr N. Entz-Werle
- 13 : Institut Gustave Roussy, Paris (Adulte) : Pr. A. Lacoste
- 14 : Institut Gustave Roussy, Paris (Pédiatrie) : Dr. S. Abbou
- 15 : CLCC Oscar Lambret, Lille (Adulte) : Dr. N. Penel
- 16 : CLCC Oscar Lambret, Lille (Pédiatrie) : Dr. P. Leblond

Investigateur coordonnateur :

Pr Siles Sébastien
Service d'Oncologie Médicale
Hôpital de la Timone, 265, rue Saint-Pierre
13385 Marseille Cedex 5

LMS04



Etude de Phase III randomisée multicentrique comparant l'efficacité de l'association doxorubicine et trabectedine, suivi de trabectedine en l'absence de progression, à celle de la doxorubicine, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie chez des patients présentant un léiomyosarcome (utérin ou des tissus mous) métastatique ou localement avancé

Promotion: IGR , Coordonnateur: P Pautier, Co-Coordonnateur F Duffaud

Objectif principal

- ▶ Déterminer et comparer **les médianes de survie sans progression** des patients atteints d'un **léiomyosarcome métastatique (utérin ou des tissus mous) en 1^{ère} ligne de chimiothérapie**

Objectifs secondaires

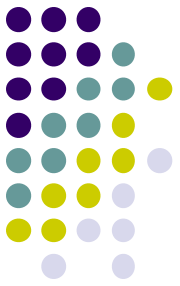
- ▶ Taux de contrôle de la maladie (ORR + SD)
- ▶ Taux de survie sans progression à 12 semaines
- ▶ Taux de réponse (critères RECIST 1.1) + durée de réponse
- ▶ Profil de toxicités de l'association (CTC NCI v4)
- ▶ Survie globale des patients traités

STUDY Design



- Phase III randomisée
- French randomized multicentric Phase III study (+/- 2 european countries)
- Stratifications
 - Uterine vs soft tissue
 - Locally advanced vs metastatic
- Patients number : 144 pts (72 pts per arm), 150 patients to be included
- Total duration of the study: 60 months (5 years)
 - Inclusion Period: 24 months
 - Treatment Period: 5 months
 - Follow-up Period: 36 months

LMS04 – methods



- **Primary objective**
- To show a 4-months improvement of median progression-free survival (PFS)
- **P1** (doxo alone) : median PFS = 6 months
- **P1** (doxo+trab) : median PFS = 10 months
- **120 events** (local relapse, metastases progression, new metastasis, death) should be observed
- **alpha=5%, power=80%, bilateral test, nQuery 7.0)**

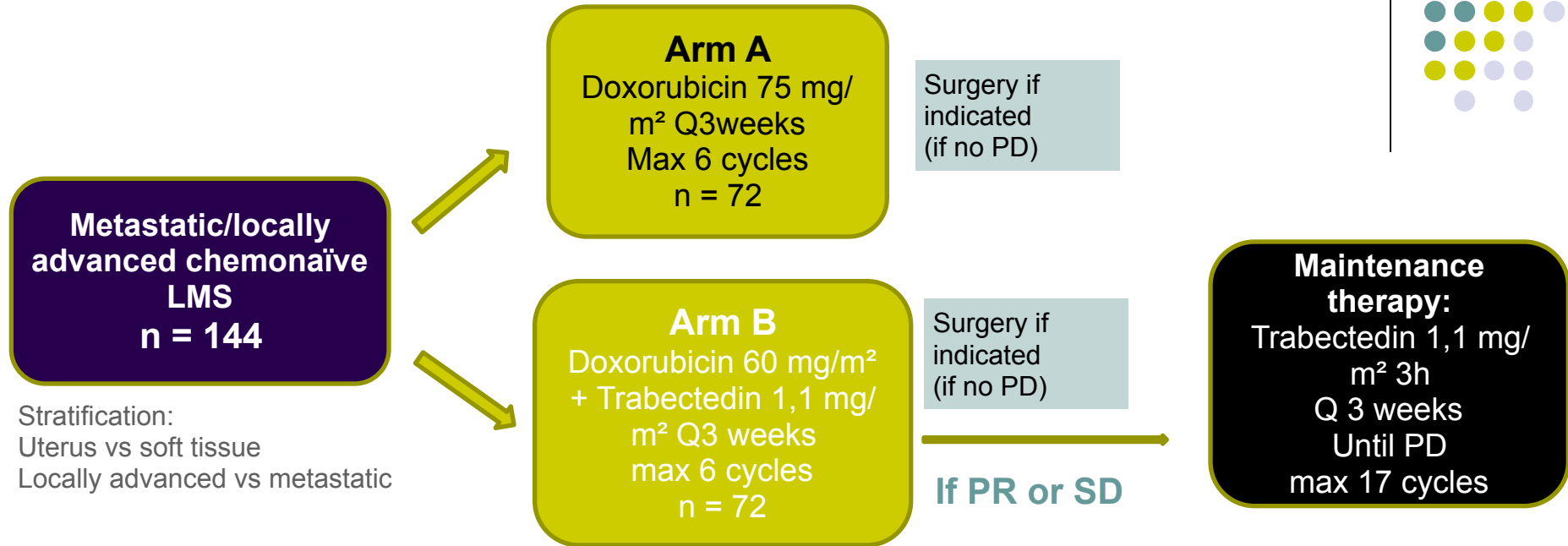
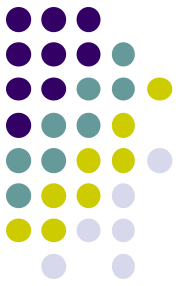
Critères d'inclusion



- Patients must have histologically confirmed diagnosis of metastatic
- or unresectable **uterine or soft tissue leiomyosarcoma**
 - reviewed in a reference center (among RREPS network),
 - previously untreated with chemotherapy ,
 - with available Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE) block
- At least one measurable lesion with RECIST criteria (Recist 1.1). Target could be in a previously irradiated field but has to be progressive or a biopsy at to be positive before inclusion.
- Age \geq 18 years
- PS < 2
- Normal haematological , renal, liver, and cardiac functions
- Signed informed consent

- **Exclusion criteria**
- All other histological types of uterine sarcomas or soft tissue sarcomas

LMS 04



■ Treatment schedule

- Arm A: Doxorubicin : 75 mg/m² IV, D1, lenograstim SC, D3 to D6

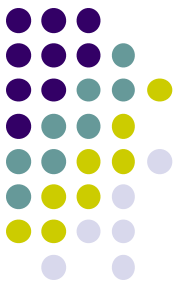
Arm B: Doxorubicin : 60 mg/m² IV, D1, *followed by*

Trabectedin : 1.1 mg/m² 3 hr IV infusion, D1

- Dexamethasone : 20 mg IV 30min prior to initiation of treatment and Pegfilgrastim (peg-G-CSF) 6 mg SC, D2

■ Treatment duration: **6 cycles, both arms, 21 days each cycle**

- Arm A: 2 dose reductions allowed for Doxo 60 and 50
- Arm B: 2 dose reductions allowed for both drugs: Doxo 50 and 45; Trab. 0.9 and 0.7
- Surgery for residual disease allowed after 6 cycles, before maintenance in the Arm B
- **Arm B after 6 cycles:** if stable disease or PR, *maintenance therapy* with Trabectedin 1.1 mg/m² 3h IV infusion, D1 every 21 days, until PD, for a maximum of 12 months (17 cycles)



LMS04 – treatment plan

- **Follow-up**
- Arm A and B during first 6 cycles
 - Weekly: CBC-Platelets, complete liver function tests, CPK
 - Disease evaluation (CT scan): every 6 weeks (weeks 6, 12, 18)
- After 6 cycles
 - Arm A: CT scan every 9 weeks
 - Arm B, if stable disease of PR = maintenance therapy
CT scan every 9 weeks

COMBINAIR 3

Ewing très haut risque métastases extra-pulmonaires 2-50 ans

N. CORRADINI, pédiatre, IHOPE, Lyon; V. LAURENCE, oncologue médicale, Curie

Étude de phase II multicentrique non randomisée non comparative

Objectif primaire

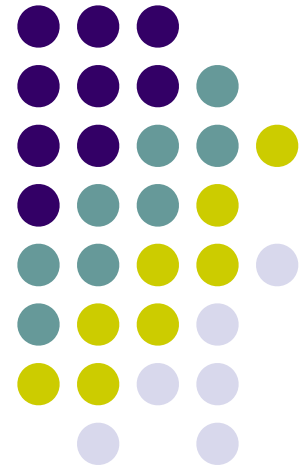
- effet antitumoral de cette stratégie évalué par EFS à 18 mois

Objectif secondaire

- taux de réponse
- nombre de patients éligibles pour Bu Mel
- 3 years outcome : 3 years EFS à 3 ans et SG à 3 ans
- profil de tolérance

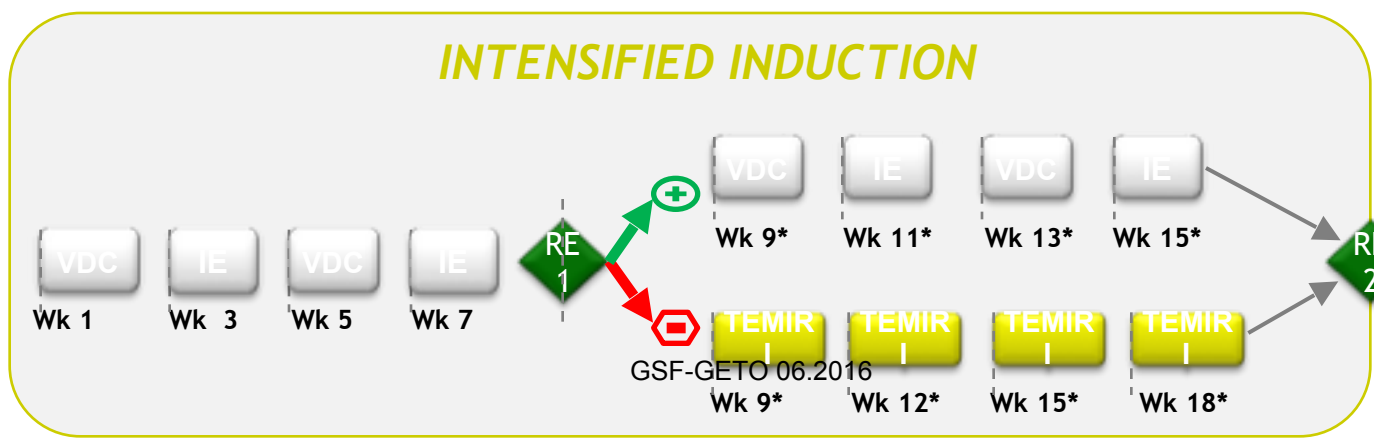
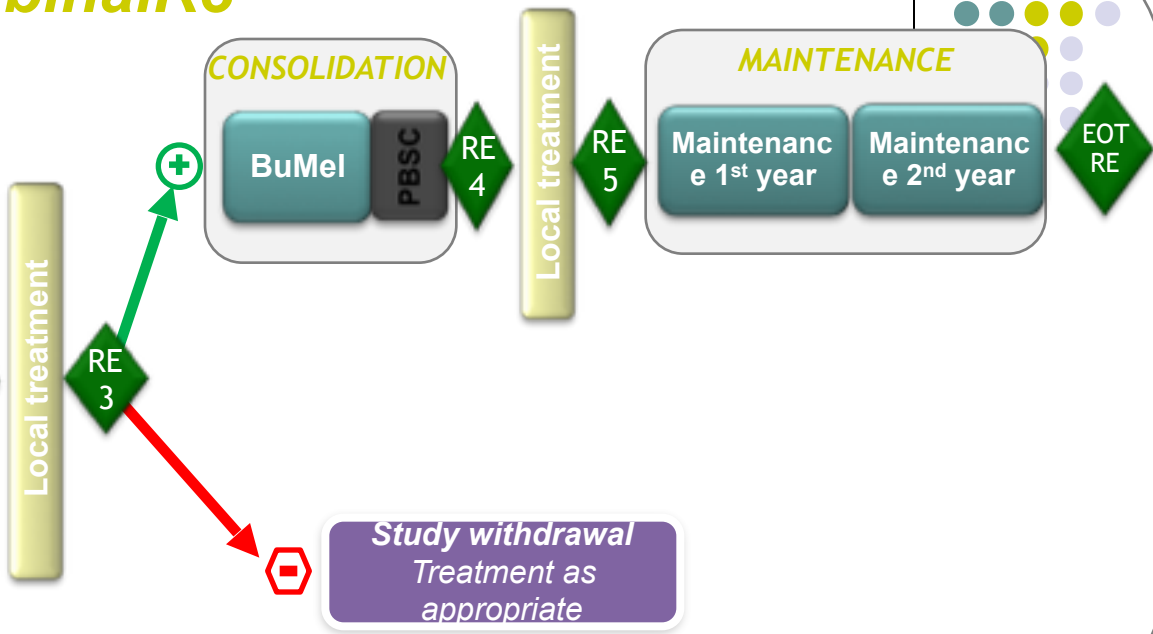
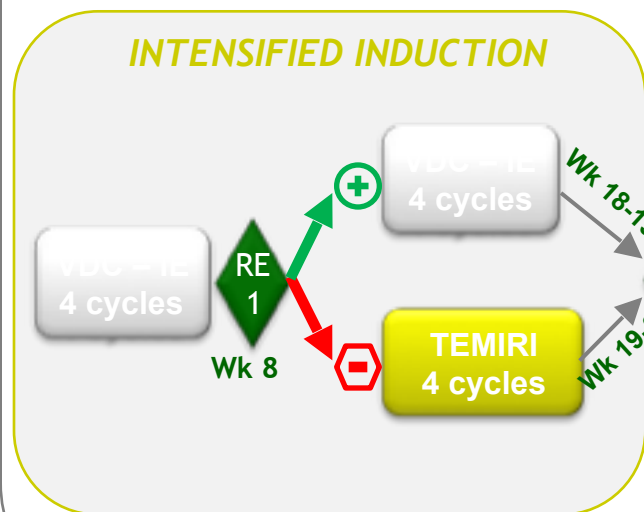
Études ancillaires :

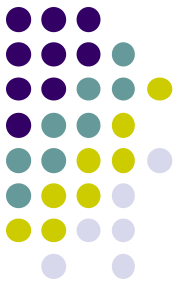
- évaluer les maladies résiduelles sanguines et médullaires.
- comparer les profils transcriptomiques entre maladie primitive et métastases ostéo-médullaires.





CombinaiR3





Pouvoir ajouter nouvelle drogue dès que possible à ce schéma « standard »

Calendrier

Soumission ANSM mai 2016

Ouverture centres 4eme trimestre 2016

Financement

AO Enfants et Santé (SFCE)

Fonds privés



Projets en construction: Sarcomes des tissus mous, Gists Sarcomes osseux

Avec ouverture en cours ou mise en place

En 2017 ou plus tard

PHRC BFR ESS 01

Far-RMS study

Imagerie dans les liposarcomes myxoides

PHRC Mepact

Sarcomes rares

BFR ESS 01

A randomized non-comparative, prospective, multicenter phase II study evaluating the clinical impact of interruption or maintenance of aromatase inhibitors in patients with locally advanced or metastatic low grade Endometrial Stromal Sarcoma (ESS).

Coordinator Pr I ray-Coquard

RATIONALE

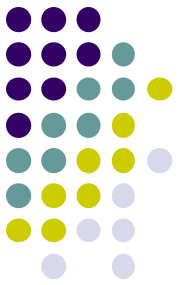
Current ESMO and GCIg guidelines

- Early ESS : total hysterectomy +/- bilateral salpingo-oophorectomy.
- Advanced or metastatic disease : Hormonal Therapy (HT), including Aromatase Inhibitors (AI)

Anti-tumor activity of AI in metastatic and previously treated ESS

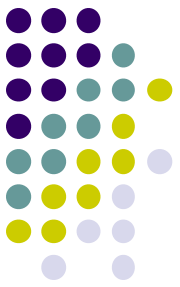
- Response Rate : 67%
- Median duration of response : 24 months

Tolerance profile of AI : hot flushes, weight gain, muscle and joint pain



BFR ESS 01

Study purpose



The optimal duration of hormone therapy in advanced ESS is still pending; *2 questions*

- What is the optimal duration of AI treatment ?
- What are the clinical implications of interruption or maintenance of AI ?

Trial Design and Statistical method

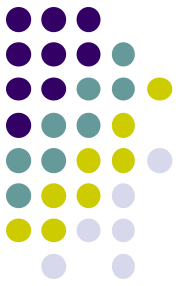
Randomized (1:1), prospective, multicentric, non comparative, open-label phase II trial

Preliminary period : treatment with AI for 2 years (no measurable disease) or for 3 years (measurable disease) *NB : patients will be retrospectively identified using the NetSarc database*

Study participation: patients with a controlled disease at study entry (CR, PR or SD) are randomized (1:1) in :

- Experimental arm A : AI interruption until PD, then AI can be reintroduced
- Standard arm B : AI continuation

Objectives and endpoints



Primary objective

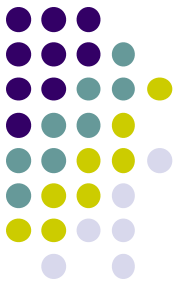
To evaluate **the feasibility of interruption of AI** as measured by **Progression-Free Survival** in patients with locally advanced or metastatic LGES

Secondary objectives :

- Overall Survival,
- Safety,
- Quality of Life,
- Time to first subsequent chemotherapy
- PFS after AI reintroduction in the discontinuation arm
- ORR after AI reintroduction in the discontinuation arm
- Duration of response after AI reintroduction in the discontinuation arm

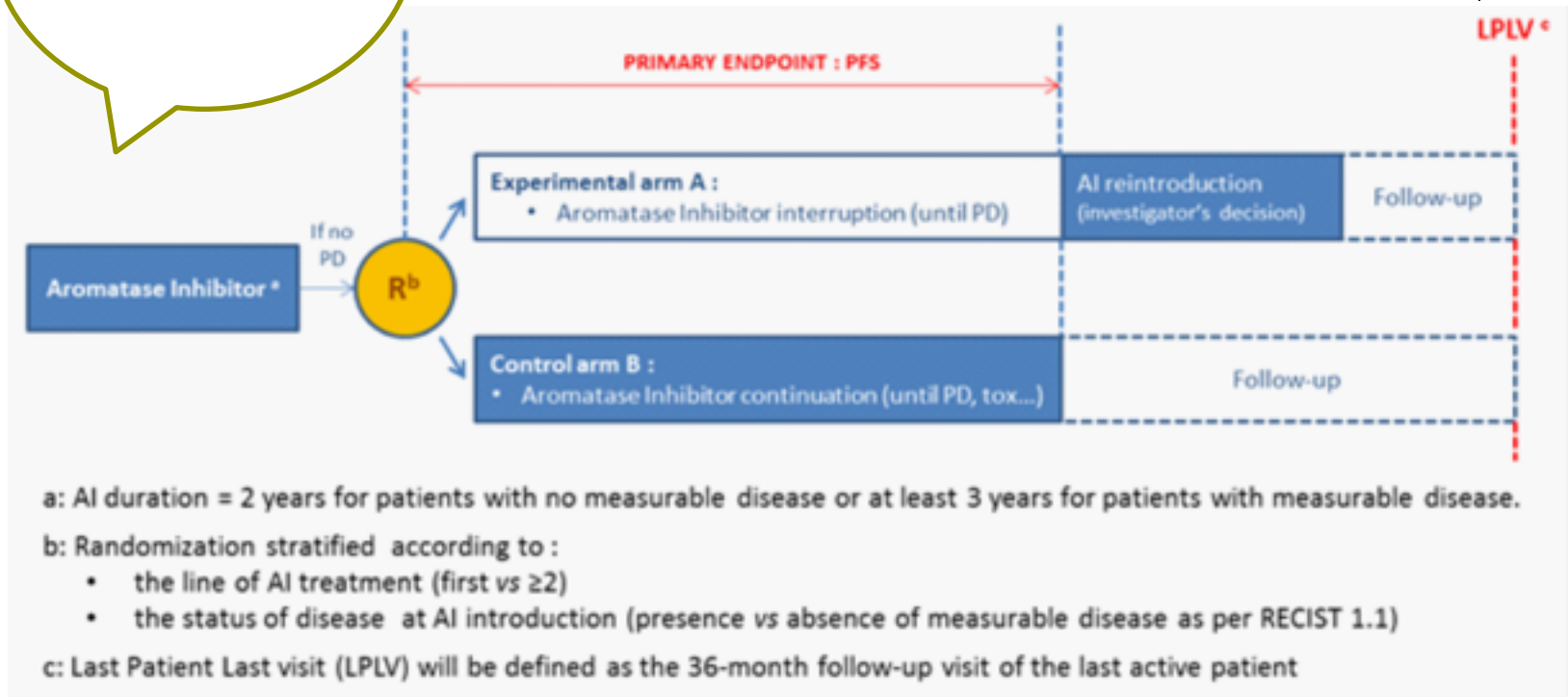
Exploratory objectives

- Using molecular analyses for identification of patients likely to benefit from interruption/prolongation of AI.
- As some patients can refuse randomization after 2 or 3 years of treatment, we would like to explore the PFS in this group.**

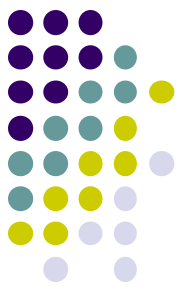


Treatment plan

Question : randomization at least after 2 or 3 years, but randomization can be accepted after ?



Registry: Pts did not accepted randomization will be enrolled via an observational study



Main selection criteria

1. **Histologically confirmed diagnosis of low grade ESS**
2. **Locally advanced or metastatic disease**
3. **Treatment with Aromatase Inhibitors initiated either :**
 - for 24 months (in patients with no residual disease or non-measurable disease)
 - for at least 36 months (in patients with measurable disease)
4. **Disease must be controlled** (objective response or stable disease) by aromatase inhibitors at the time of the randomization.

Study Timeliness

Funding : until Q4 2016, **Regulatory submissions :** Q2 2017

First patient in : Q3 2017

Last Patient Last Visit : Q3 2022 (24 months of recruitment+36 months of FU for each pts)

PHRC lettre d'intention acceptée 😊 mais Long chemin

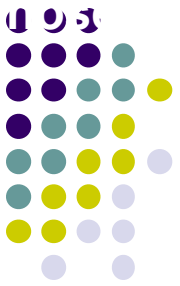
Autres commentaires et avis pour améliorer design, faisabilité?

Expected participating centres



RAY-COQUARD	Isabelle	Lyon
PAUTIER	Patricia	Villejuif
FLOQUET	Anne	Bordeaux
LESOIN	Anne	Lille
DUFFAUD	Florence	Marseille
BERTUCCI	François	Marseille
RIOS	Maria	Nancy
BOMPAS	Emmanuelle	Saint Herblain
GOLDWASSER	François	Paris
PIPERNO-NEUMANN	Sophie	Paris
CHAIGNEAU	Loïc	Besançon
DELCAMBRE	Corinne	Caen
BAY	Jacques-Olivier	Clermont-Ferrand
ISAMBERT	Nicolas	Dijon
LEBRUN-LY	Valérie	Limoges

FABBRO	Michel	Montpellier
THYSS	Antoine	Nice
SELLE	Frédéric	Paris
SPANO	Jean-Philippe	Paris
KERBRAT	Pierre	Rennes
EYMARD	Jean-Christophe	Reims
GUILLEMET	Cécile	Rouen
KURTZ	Jean-Emmanuel	Strasbourg
CHEVREAU	Christine	Toulouse
LINASSIER	Claude	Tours



Frontline and Relapse study for patients with RMS

The FaR-RMS Study

Gianni Bisogno
Gian Luca de Salvo
Anna Kelsey
Henry Mandeville
Kieran McHugh
Veronique Minard-Colin
Joshua Savage
Keith Wheatley

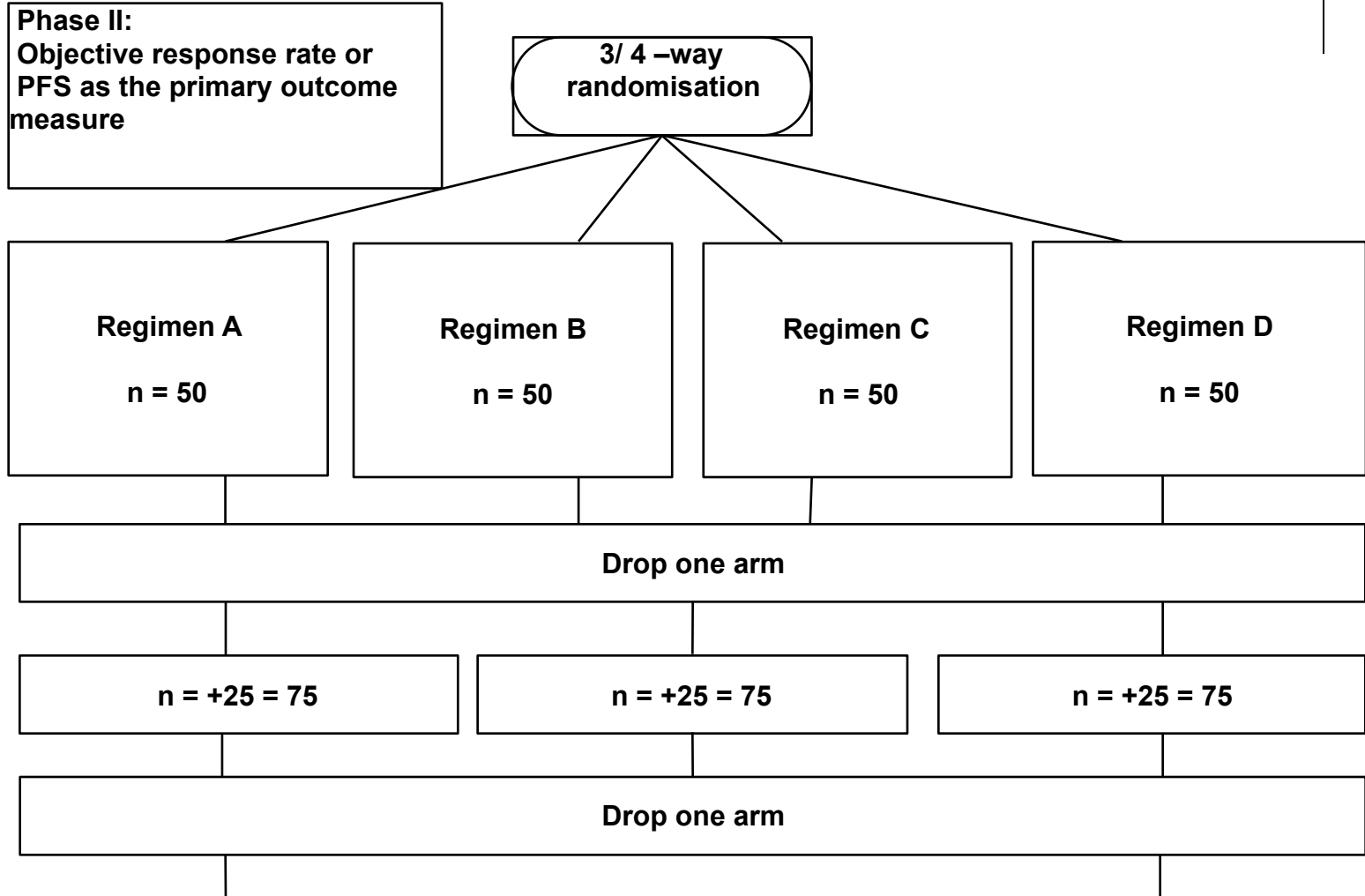
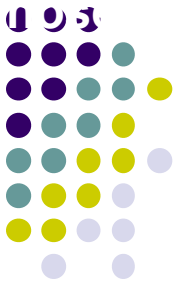
Julia Chisholm
Nicola Fenwick
Meriel Jenney
Helene Martelli
Hans Merks
Veronica Moroz
Janet Shipley

Principles



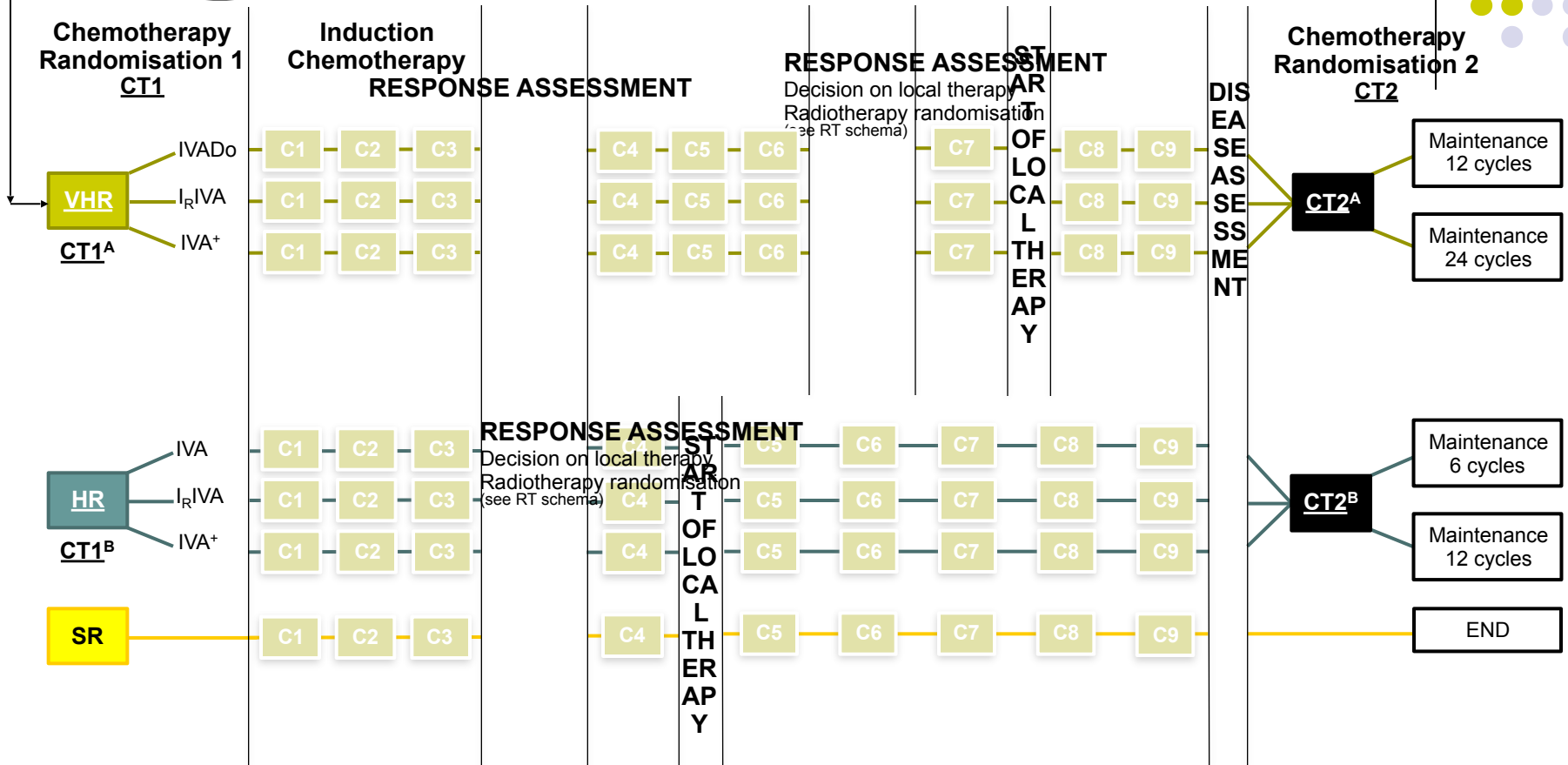
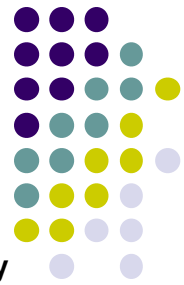
- “**Overarching**” study for all newly diagnosed **and** relapsed patients
- Children **and** Adults
(exclusion pleiomorphic RMS)
- Build Structure to be able to bring in new agents and **adapt** protocol
- Ask randomised questions where evidence is not clear
- **PAX-FOXO 1 fusion gene status for risk stratification**
- Systemic therapy: frontline and relapse questions
- Radiotherapy & imaging questions
- **Sample collection/biology** – underpins overarching study

Chemotherapy questions MAMS design



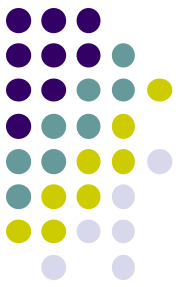
Phase Ib
IrIVA
IVA+new

Frontline Randomisations



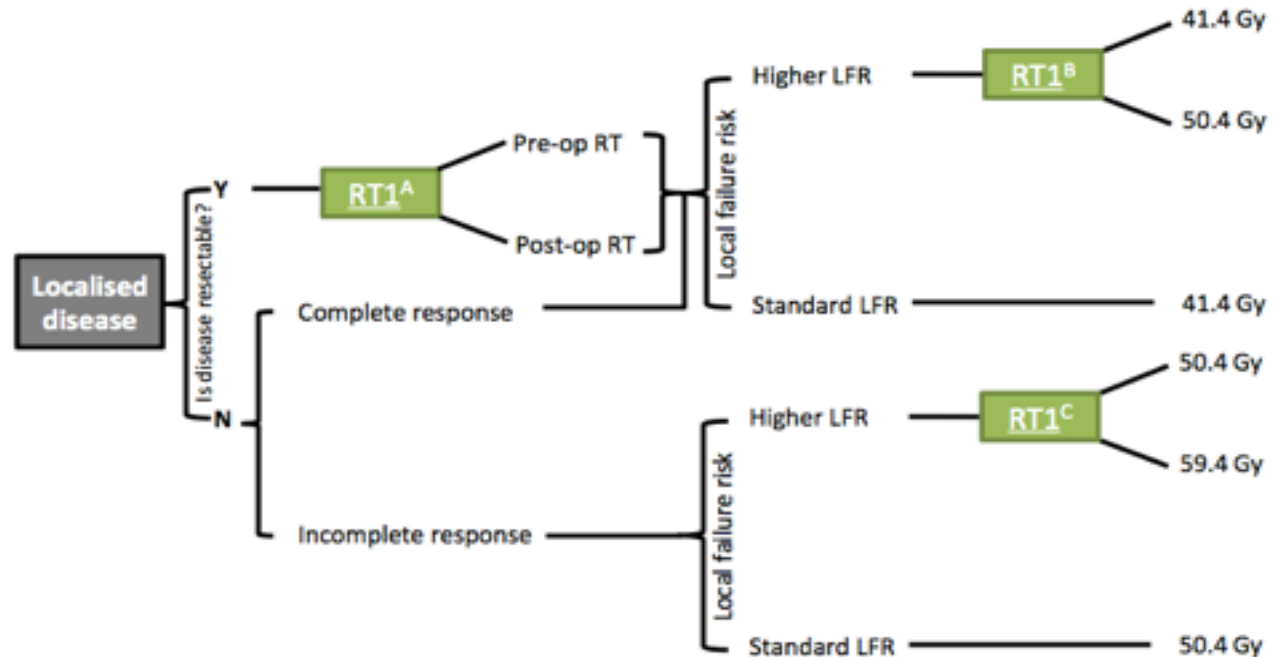
FaR-RMS
Trial Schema

Radiotherapy randomisation



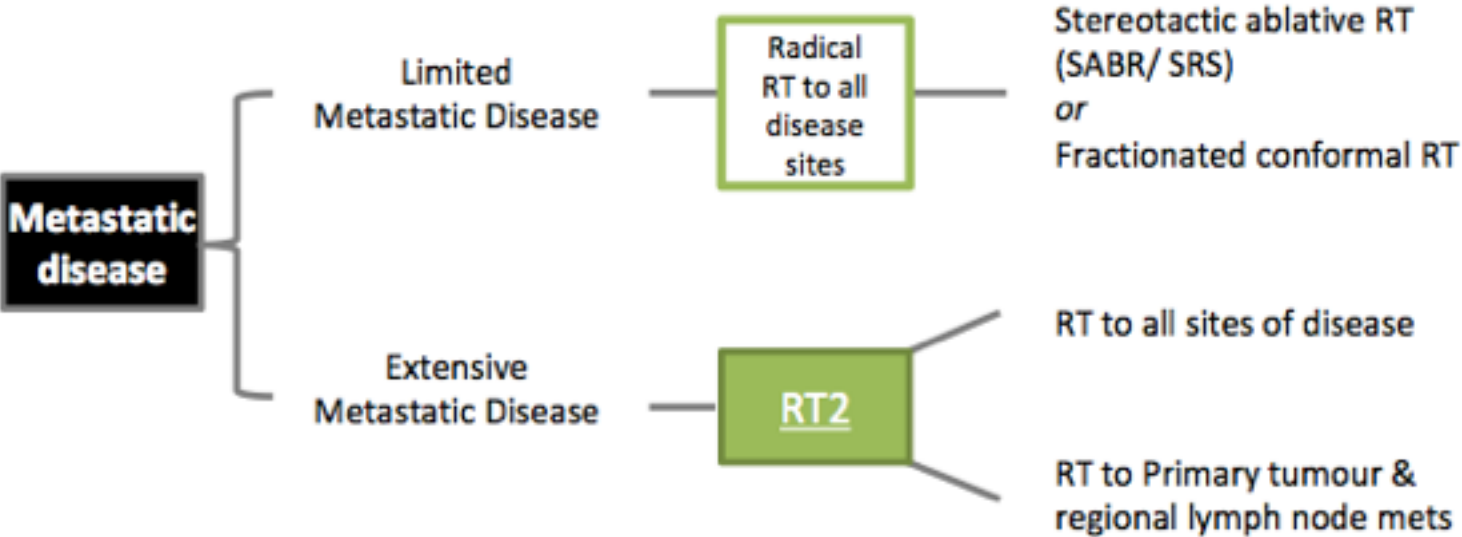
Radiotherapy Randomisations

FaR-RMS Trial Schema

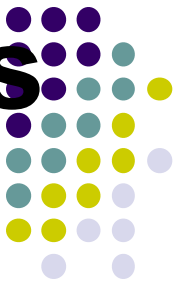




Radiotherapy randomisation



Relapses Randomisations



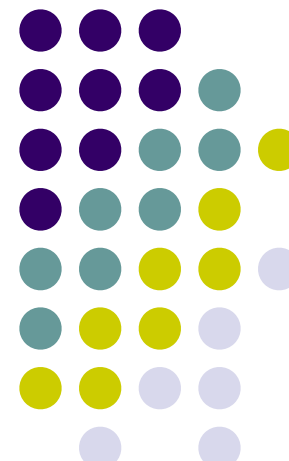
FaR-RMS
Trial Schema

Sarcome 13
Phase 2 randomisée
d'association du MEPACT
à la chimiothérapie post-opératoire
dans les ostéosarcomes de haut risque
(métastatiques ou localisés avec une mauvaise
réponse histologique)

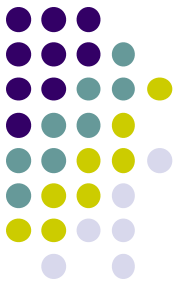


PHRC 2016 : Acceptation de la
lettre d'intension

PI: Nathalie GASPAR, Sophie Piperno-Newman
Statisticien : Marie-Cécile Le Deley
Sponsor : UNICANCER



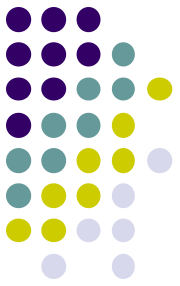
Sarcome 13



- A randomised phase 2 trial
 - Testing the efficacy of L-MTP-PE in high risk patients either poor histological response to chemotherapy and metastatic disease
 - All chemotherapy regimen containing ifosfamide, the potential ifosfamide/L-MTP-PE interaction, if it exists, would not be an issue
 - A realistic statistical approach with a small size trial in a reasonable timeframe and patient number calculation based on the number of patients that can be expected
- Main goal
 - This trial will produce new independent data
 - The analysis of these data combined with results from previous phase III trials and on the ongoing Italian trial may increase the level of evidence of L-MTP-PE efficacy

Accrual over a 3-year period

Sarcome 13



R

+/- MEPACT 2mg/m² IV twice weekly for 12 weeks, then weekly for 24 weeks (48 doses over 36 weeks)

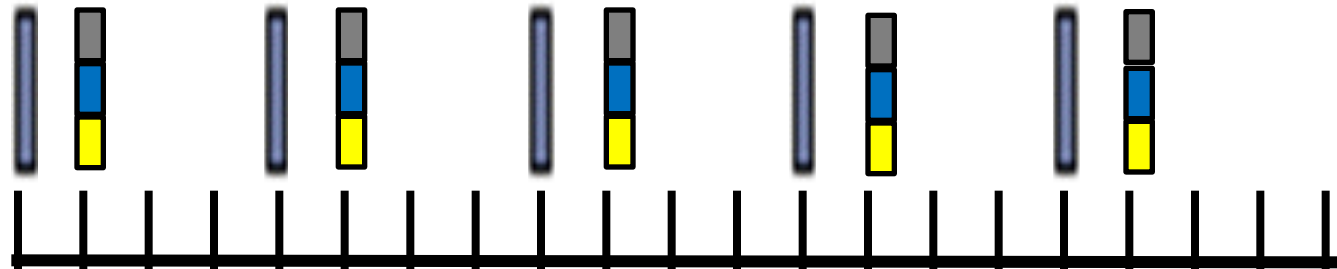
Pre-op chemo

Risk group

MTX-strata

SURGERY

Met Or Loc PR

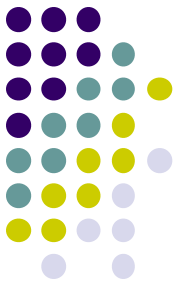


MTX 12g/m² x 1d

A : Adriamycine 37,5 mg/m² x 2d
P : Cisplatinum 100 mg/m² x 1d
I : Ifosfamide 3 g/m² x 2d

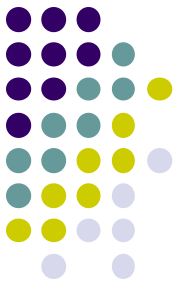
2 years Follow-up

Objectives



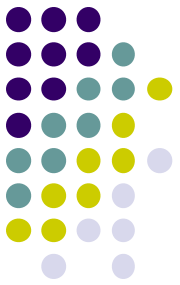
- Primary
 - To estimate the impact on the 3y-EFS of the addition of MEPACT during 36 weeks to first-line post-operative chemotherapy in patients < 40 years with high risk osteosarcoma (metastatic and/or with poor histological response)
- Secondary
 - To evaluate the impact on OS
 - To evaluate the feasibility of Mifamurtide administration
 - To evaluate the safety of Mifamurtide administration
 - To evaluate Mifamurtide effect on anti-tumor immunity in patients with sequential surgery of lung metastases.
 - To evaluate through an associated translational research program, Surrogate markers of Mifamurtide pharmacological efficacy, Predictive factors of efficacy and/or toxicity of Mifamurtide

End points



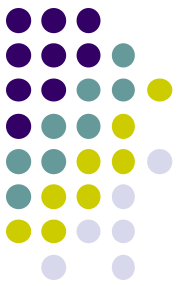
- Primary
 - Event-free survival estimated from the randomization date to the time of first event (loco-regional or distant relapse or progression, second malignancy, death) or to the last follow-up visit for the patients in first complete remission
- Secondary
 - Overall survival
 - Feasibility of the planned treatment with calculation of cumulative dose and dose intensity of MEPACT and chemotherapy
 - Short and long term toxicity
 - Quality of life
 - Mifamurtide Mechanism understanding benefits
 - Surrogate markers of pharmacological efficacy
 - Predictive efficacy factors and/or toxicity of Mifamurtide

Inclusion criteria



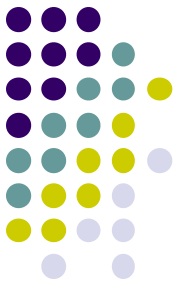
1. Patient with a histologically proven osteosarcoma
2. Primary tumor resected after pre-operative chemotherapy
3. Osteosarcoma classified as high risk because of at least one risk factor:
 - a poor histologic response (>10% viable tumor cells on the analysis of the primary tumor surgical specimen)
 - and/or presence of resectable metastases at diagnosis
4. Pre-operative chemotherapy combining Methotrexate-Etoposide-Ifosfamide (as in OS2006 protocol)
5. Age \leq 40 years
6. No medical condition precluding treatment with protocol chemotherapy
7. Written informed consent
8. Patient fit to undergo protocol treatment and follow-up
9. Affiliation to a social insurance regimen

Exclusion criteria



1. Osteosarcoma with multiple metastases for whom complete removal is expected not to be feasible even after shrinkage with chemotherapy
2. Progressive osteosarcoma disease at any sites under initial chemotherapy, confirmed before randomisation time
3. Any medical condition precluding treatment with protocol chemotherapy
 - FR < 28% or EF < 50% before treatment
 - Glomerular filtration rate < 70ml/mn/1.73m²
 - Serum bilirubin >2ULN
4. Patients for whom the follow-up will not be possible
5. Pregnancy or breast-feeding
6. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
7. Concurrent use of immunodrepressive treatment such as ciclosporine, tacrolimus or other calcineurin inhibitors
8. Concurrent use with high-dose non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, cyclooxygenase inhibitors)
9. Inflammatory or auto-immune disease, allergy or asthma requiring a chronic use of steroid treatment that cannot be stopped

Study design



**Randomized phase II first-line trial, in high-risk newly diagnosed osteosarcomas
(poor histologic response and/or metastatic status)**

No interim analysis of efficacy planned.

Final analysis will be:

- performed as soon as 34 events have been observed, or 105 pts accrued
- based on all included patients (Intention-to-treat analysis)
- stratified on the following risk group:
 - Localized disease and poor histologic response
 - Metastatic disease and good histologic response
 - Metastatic disease and poor histologic response

Heterogeneity of Mifarmutide effect by this stratification factor will be evaluated using heterogeneity tests and forest plots.

The usual hypothesis-driven approach based on trial data only will be completed with a Bayesian analysis combining information from previous trials in terms of Mifarmutide relative treatment effect (INT-033-trial publications: Meyers-2008, Chou-2009).

Sensitivity analyses will be performed considering several prior distributions for the treatment effect (Spiegelhalter-2004), including a more enthusiastic (that could be derived from the observed treatment effect in the Ifosfamide strata in Meyers2005), a sceptical and a non-informative priors.

Patient number calculation



Total=105 patients in 3 years (pragmatic considerations)

Based on observed HR pts in OS2006, 35 pts per year in France, with a baseline 40% 3y-EFS
105 patients would lead to approximately 51 events at the end of study (2 years of FUP of the last pt)

“Classical analysis”

- With a one-sided logrank test $\alpha=10\%$
- The comparison power is 80%
- If Mifarmutide is associated with a 20%-improvement of the 3y-EFS (40% versus 60%, equivalent to a $HR=0.55$ assuming a piecewise proportional hazards)

Bayesian analysis

- With the pre-specified decision rule, that is trial successful if $Pr(HR<1)>90\%$,
- the ‘power’ is increased to 90 % if the true treatment effect is $HR=0.55$.
- If Mifarmutide effect is smaller than 0.55, the benefit associated with the Bayesian analysis is even greater.



Scenario regarding the true treatment effect	Power of the trial with standard frequentist approach with one-sided- $\alpha=0.10$	‘Power’ of the trial with the proposed Bayesian approach
HR=0.55 (optimistic scenario)	80%	90%
HR=0.79 (historical data)	35%	83%
HR=0.89 (pessimistic scenario)	20%	71%