

# **Sarcomes osseux**

**Réunion GSF-GETO Bruges**

**22 Juin 2016**

# OS 2006

- Publication étude principale OS2006 Lancet Oncology, on line 17 June 2016
- Publication Zometa et croissance en cours
- Etudes cliniques associées
  - Osteosarcoma with several bone localisations at diagnosis: experience of the OS2006 study ►C. Lervat SIOP 2016
  - Sous groupe 409 pts MTX ►L. Brugières SIOP 2016
  - Local relapse in patients treated in the French OS2006 study: incidence, risk factors and outcome. ►E. Mascard, EMSOS 2016
  - Sous groupes de traitement (randomisés et enregistrés)  
409 pts MTX; 106 pts API-AI; 95 pts 18-25 ans ► CTOS 2016

*Mais aussi...*

Parcours de soin, QOL

Rechutes

Toxicités d'organe,

Facteurs de pronostic,

Imagerie, etc...

# OS 2006

- Etudes biologiques

Hypothèses en cours:

- immunologique (sous pop M1/M2, cytokines inflammatoires, sous pop Ly modèles syngéniques, NK, hypoxie)
- Ostéoclastes du site primitif: leur réduction peut favoriser la dissémination: étude activité TRAP in situ (TMA) et sérum
- Expression RANK (TMA) OS cells pré/post Z (RANK exp ↗MMP9 impliquée dans migration) et études fonctionnelles dans lignées
- Hormonale: statut pubertaire et Zometa
- Doses inadaptées: peu probable

# La suite?

- Coopération avec Sarcoma Groups and Bone experts/ITCC: stratégie de développement nouveaux médicaments dans les tumeurs osseuses (N. Gaspar); contexte essais cliniques tumeurs rares
- Recommandations pédiatriques tt postopératoire des MR localisés: AP 5 cycles après MTX d'attente
- Mise à jour Recommandations rechutes ostéosarcomes (GROUPOS) 2016
- Prochaine étude?

Euramos: pas de projet d'étude

Proposition Modufolin

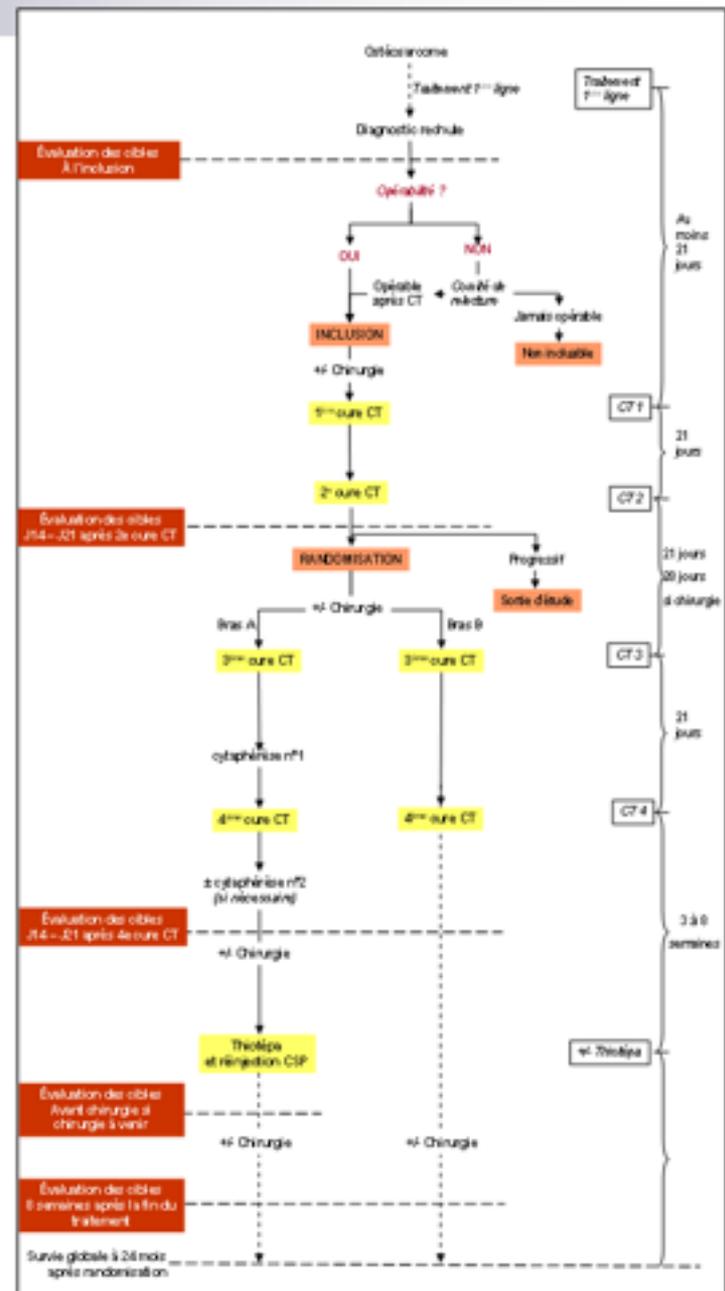


# OSII-TTP

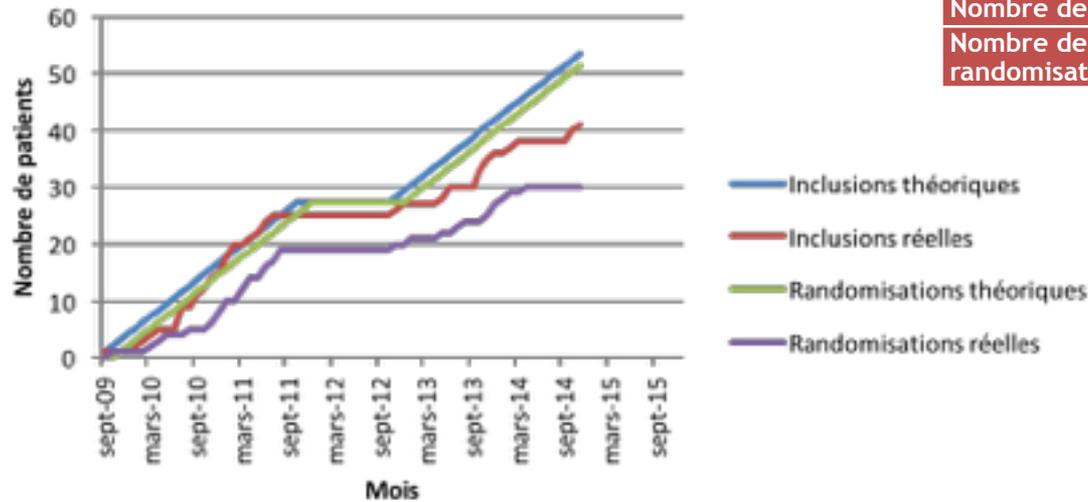
EVALUATION CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE PRESENTANT UNE  
RECHUTE D'OSTEOSARCOMME DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE  
D'UN TRAITEMENT ADJUVANT PAR THIOTEPA® HAUTE DOSE ASSOCIE A  
UNE CHIMIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE

# Projet OSII - TTP

- Evaluer le bénéfice en survie de l'utilisation du TTP haute dose associé à la CT conventionnelle, chez des patients en rechute locale ou métastatique opérable d'un ostéosarcome
- Essai de phase II randomisé
- Multicentrique
- Adulte et enfants
- **Inclusion < 50 ans**
- Critère principal = OS à 24 mois
- Critères secondaires
  - OS à compter de la date du diagnostic de la rechute
  - PFS
  - Tolérance
  - Taux de réponse tumorale en imagerie
- Autres objectifs
  - études biologiques associées (A Dutour)
  - Homogénéiser la prise en charge des rechutes en France



## Etude OSIITTP - Courbe des inclusions et randomisations au 1 Juin 2016



AU TOTAL		
Nombre de patients inclus		54
Nombre de patients randomisés		40
Nombre de patients non randomisés		13
Nombre de patients en attente de randomisation		1

- 54 inclusions (40 R)/ 66 attendus
- < 10 inclusions /an.
- Recommandation IDMC juin 2015 → poursuite de l'essai
- Efforts +++ pour recrutement

Centre	Inclusions	Randomisations	En attente
Centre Léon Bérard Lyon	3	1	-
Institut d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique Lyon	8	7	-
Hôpital d'enfants Armand Trousseau Paris	1	1	-
Hôpital Mères et Enfants Nantes	4	3	-
Institut Curie Paris	2	2	-
Hôpital d'enfants Toulouse	3	3	-
Hôpital d'enfants Nancy	3	3	-
CHU - Hôpital des enfants Bordeaux			
Centre Oscar Lambret - Adultes Lille	1	-	1
Centre Oscar Lambret - Pédiatrie Lille	4	1	-
Institut Gustave Roussy Villejuif	10	8	-
Hôpital de Hautepierre Strasbourg			
Institut de Cancérologie de la Loire - Pédiatrie Saint Priest en Jarez	1	1	-
Institut de Cancérologie de la Loire - Adultes Saint Priest en Jarez	1	1	-
CHU Grenoble	1	-	-
Hôpital La Timone Marseille	7	5	-
Institut Paoli Calmettes Marseille			
Centre René Gauducheau Saint Herblain			
CHU Besançon	3	3	-
CHU Poitiers			
Hôpital Sud Rennes			
CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord			
CHU de Nice - Hôpital Archet 2	1	1	-
CHU LA REUNION - Hôpital Félix Guyon	1	-	-

# PROTOCOLE REGOBONE

SARCOME 12-UC-0150/1309

UNICANCER

R&D

**ETUDE DE PHASE II MULTICENTRIQUE,  
RANDOMISÉE, CONTRE PLACEBO, ÉVALUANT  
L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE DU  
REGORAFENIB CHEZ DES PATIENTS AYANT UN  
SARCOME DES OS MÉTASTATIQUE.**

**Médecin coordonnateur :**

Pr Florence DUFFAUD La Timone, MARSEILLE.

**Statisticien :**

Dr Sylvie Chabaud, Centre Léon Bérard, LYON



- Etude de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle, regorafenib contre placebo
- 4 strates
  - Strate A: Ostéosarcome
  - Strate B: Sarcome d'Ewing
  - Strate C: Chondrosarcome
  - Strate D: Chordome
- Nombre de patients
  - 36 patients (24 + 12) seront inclus dans chaque strate A,B,C.
  - 24 patients (16+8) à inclure dans la strate chordomes
  - 108 patients éligibles seront randomisés (2 :1) selon les groupes de traitement

# Critères *principaux* d'inclusion

---

- Patient ayant un sarcome osseux confirmé histologiquement [Ostéosarcome (OS), Sarcome d'Ewing (SE), Chondrosarcome (CS)] , chordomes blocs de paraffine disponibles pour revue centralisée
- Patients présentant une progression confirmée de la maladie à l'inclusion. Progression selon RECIST V1.1 dans les 3 mois précédents l'inclusion pour les OS et SE, dans les 6 mois pour les CS et les chordomes
- Maladie métastatique sans possibilité de résection chirurgicale ou de radiothérapie à visée curative
- Maladie mesurable (en dehors des zones irradiées) selon RECIST V1.1
- Traitement préalable : au moins un, mais pas plus de deux lignes de chimiothérapie (associations) pour la maladie métastatique  
les traitements néo- adjuvant / entretien ne sont pas pris en compte pour ce critère.  
**Chordomes : non prétraités , ou 1 or 2 ligne(s ) antérieure(s) (combinaison) de chimiothérapie ou thérapie(s) ciblé(e)s mais pas plus de 2 lignes antérieures**
- Espérance de vie >3 mois; PS ECOG < 2 ( Karnofsky  $\geq$  60 % )

# Schéma de l'étude

UNICANCER

R&D

Patients éligibles critères d'inclusion et d'exclusion vérifiés

Randomisation 2:1

Bras A  
Regorafenib 160 mg/jour 3 semaines +BSC

Bras B  
Placebo 3 semaines + BSC

Progression  
(Revue centralisée selon RECIST)

Progression  
(Revue centralisée selon RECIST)

Levée d'aveugle

Levée d'aveugle

Fin de traitement

Possibilité de continuer le  
Regorafenib si cliniquement  
justifié

Regorafenib

Progression

Fin de  
traitement

Continuer le  
Regorafenib si  
cliniquement justifié

## Objectif principal :

- Survie sans progression (PFS) selon les critères RECIST (1.1), après revue radiologique centralisée.

## Objectifs secondaires :

- Taux de RO selon RECIST (et CHOI criteria pour chordomes seulement) et durée de réponse
- Survie globale, Taux PFS à 3 et 6 mois (PFR-3 et PFR-6),
- Profil de toxicité (NCI CTC AE V4)
- Evaluation de la douleur: EN, DN4 , pour chordomes seulement
- GMI
- Identification et caractérisation de biomarqueurs
  - programme de recherche translationnelle : analyse de TMA

# Design statistique/ Nombre de patients

Déterminé dans le bras expérimental Regorafenib selon un plan de A'Hern en 1 étape :

Objectif : doubler la PFS médiane avec regorafenib: 6 → 12 semaines; 12 → 24 semaines

Critère : p : taux de non progression



Ostéo et Ewing: Taux de NP à 8 semaines	40%	67%
CS : Taux de NP à 12 semaines	50%	75%
Chordomes: Taux de NP à 6 mois	40%	75%

Avec  $\alpha = 5\%$  (*one-sided*),  $\beta = 20\%$  → 24 patients à inclure dans le bras expérimental

Avec  $\alpha = 5\%$  (*one-sided*),  $\beta = 20\%$  → 16 patients à inclure dans le bras expérimental pour chordomes

Regorafenib intéressant si

≥ 14 pts NP après 8 semaines de trt dans le bras expérimental :OsteoS and Ewing

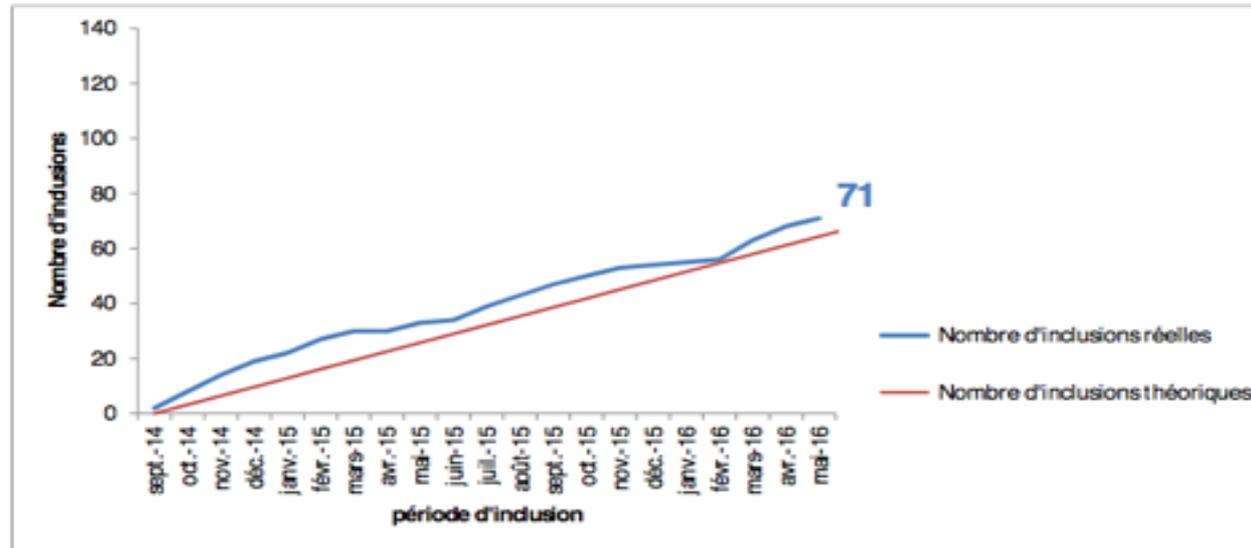
≥ 16 pts NP après 12 semaines de trt ds le bras experimental: ChondroS

≥ 10 pts NP après 6 mois de trt ds le bras experimental: Chordomes

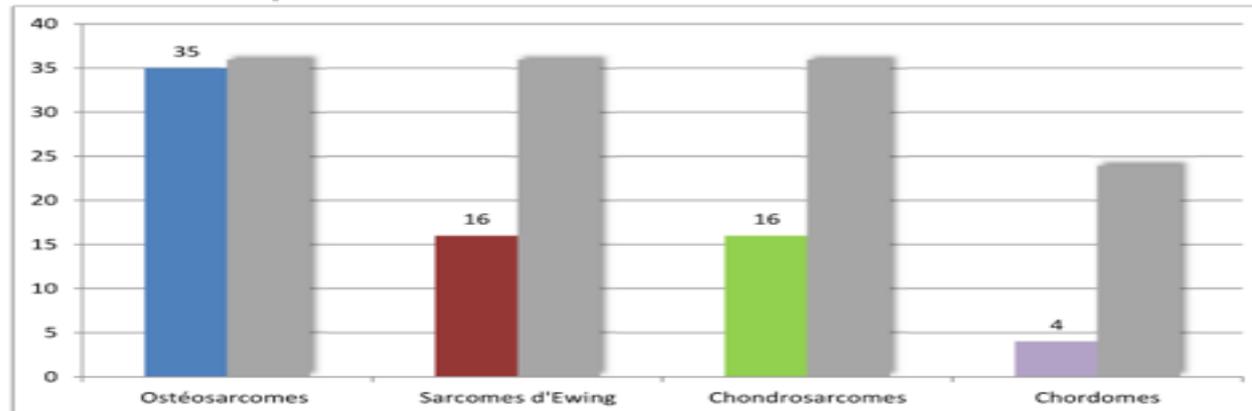
Randomisation 2 :1 → 36 patients par strate, 24 patients dans la strate chordomes (16+8)

# Bilan des inclusions au 30 mai 2016

## I. BILAN GLOBAL DES INCLUSIONS



Nombre d'inclusions par cohorte



	Inclusions Réelles	Inclusions Attendues
Ostéosarcomes	35	36
Sarcomes d'Ewing	16	36
Chondrosarcomes	16	36
Chordomes	4 (dont 1 patient non traité)	24

Aider la vie!

INSTITUT  
BERGONIÉ

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



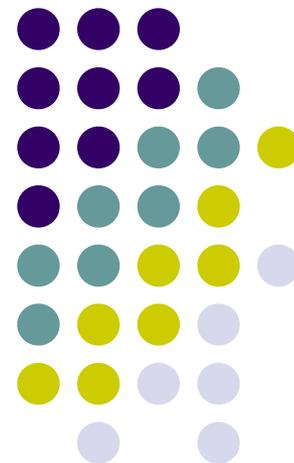
# Etude «PEMBROSARC»

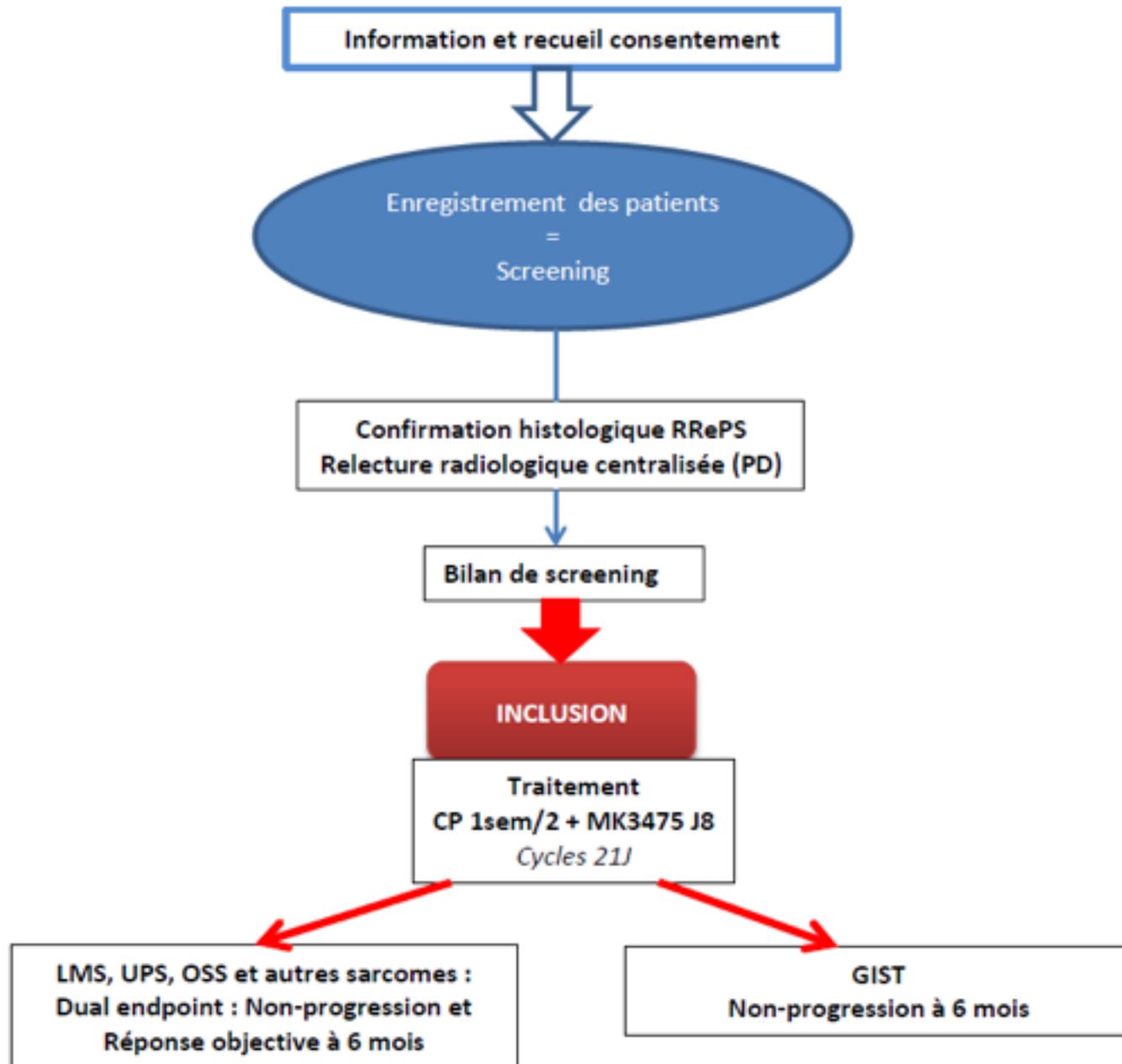
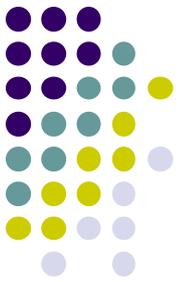
Phase II évaluant l'association du  
PEMBROLIZUMAB et  
CYCLOPHOSPHAMIDE à posologie  
métronomique dans les sarcomes et les  
GIST progressifs

*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  
 Hôpital la Timone – Marseille  
 IUCT-Oncoopôle – 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

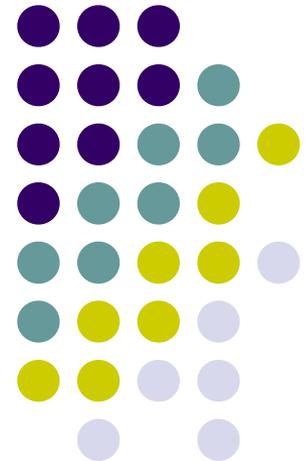
# Etude «CABONE»

Phase II évaluant le CABOZANTINIB dans les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing en rechute

*Promotion Institut Bergonié, Bordeaux*

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

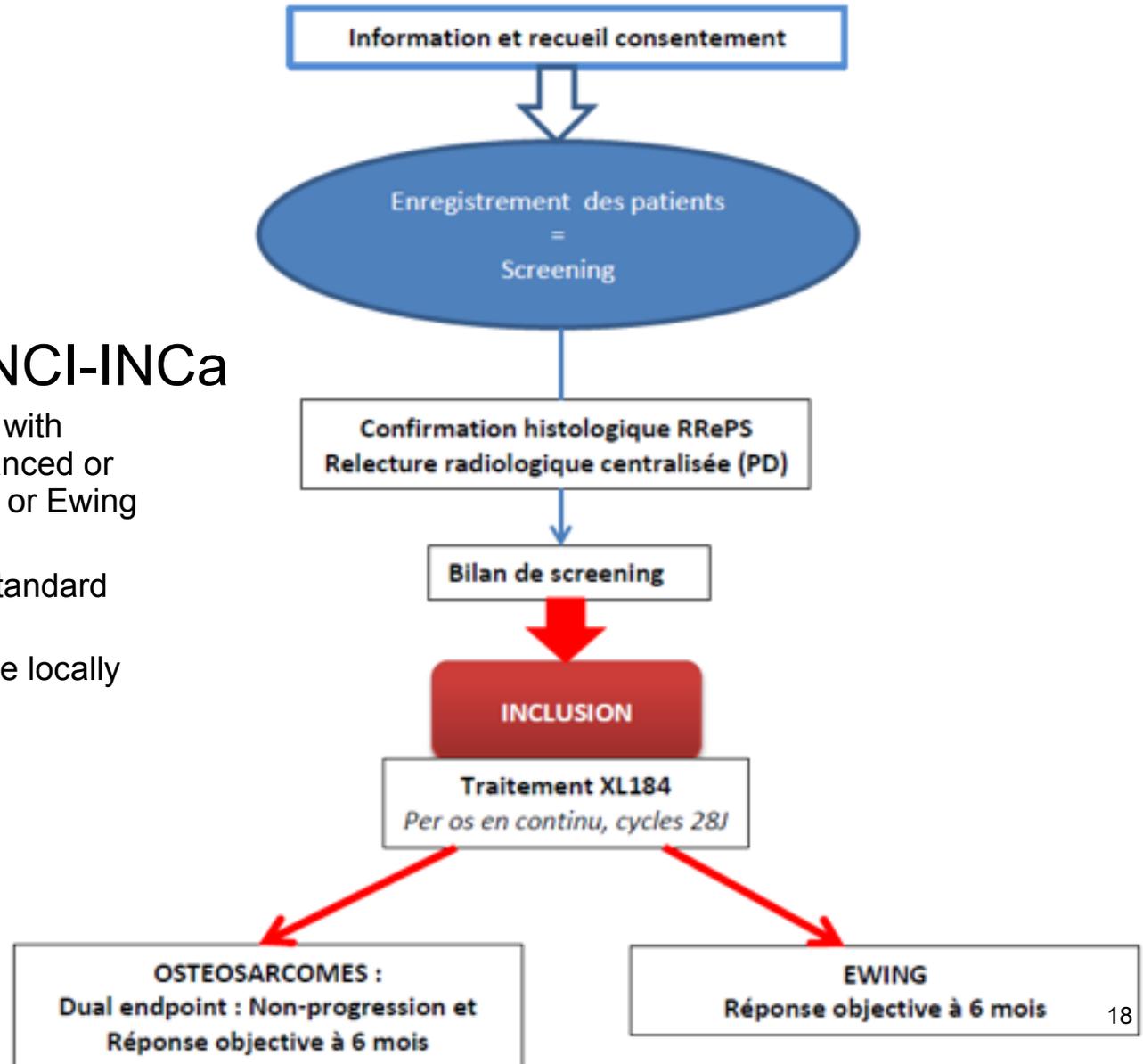
*Attachée de recherche clinique: Sabrina Sellan-Albert*



# Etude « CABONE »



- Collaboration NCI-INCa
- Adult patients  $\geq 16$  years with unresectable locally advanced or metastatic osteosarcoma or Ewing sarcoma
- Relapsed disease after standard chemotherapy
- Metastatic or unresectable locally advanced
- Measurable disease



# Etat des lieux – Juin 2016



11 centres participants

Institut Bergonié – Bordeaux  
Centre Léon Bérard – Lyon  
Institut Gustave Roussy – Villejuif  
Centre Oscar Lambret – Lille  
Institut Curie – Paris

IUCT-Oncopôle – Toulouse  
ICO – Nantes  
Centre Georges François Leclerc – Dijon  
Hôpital la Timone – Marseille  
Centre Antoine Lacassagne – Nice (non ouvert)  
**CHRU Strasbourg**

## Design:

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

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

2 Strates	OSS	ES
Nombre de patients attendus	45	45
Inclusions	29	20

Analyse intermédiaire à venir:  
Actualisation données +++

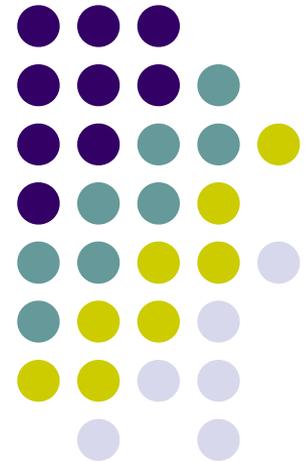
# Etude «METZOLIMOS»

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

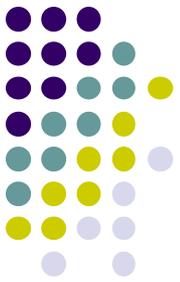
*Promotion Institut Bergonié, Bordeaux*

*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  $\geq 18$ ) et OSS âge  $\geq 13$   
2 paliers de doses Sirolimus, schéma 3+3 => RP2D

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

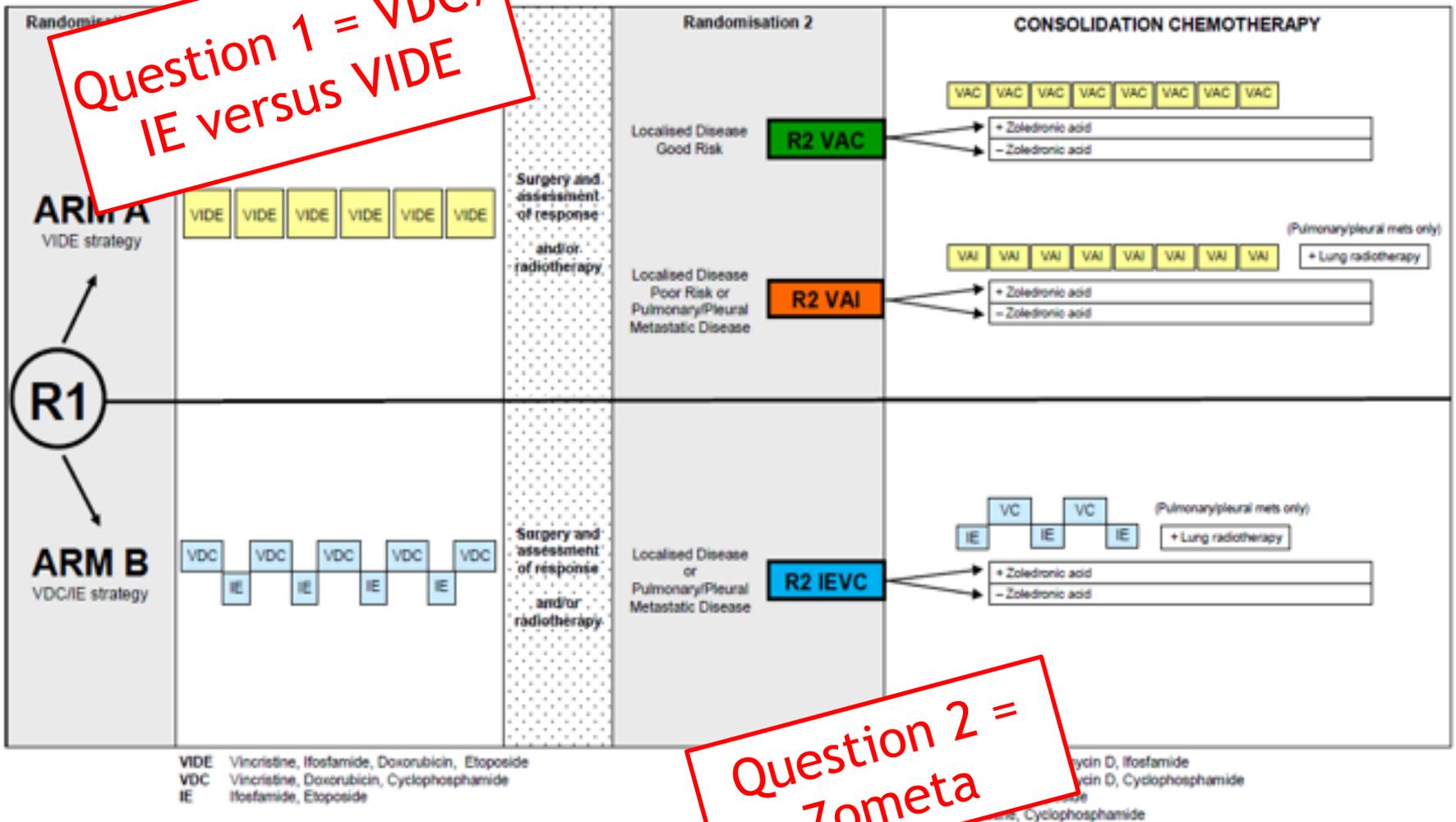
	Phase d'escalade de dose	Phase d'extension
<b>Nombre de patients attendus</b>	<b>6-12</b>	<b>14</b>
<i>Inclusions</i>	<b>9</b> 6 patients dans le 1 <sup>er</sup> palier 1 patients dans le 2 <sup>nd</sup> palier <b>INCLUSIONS FERMEES</b>	<b>Ouverture Juillet 2016</b>

**Ewing**

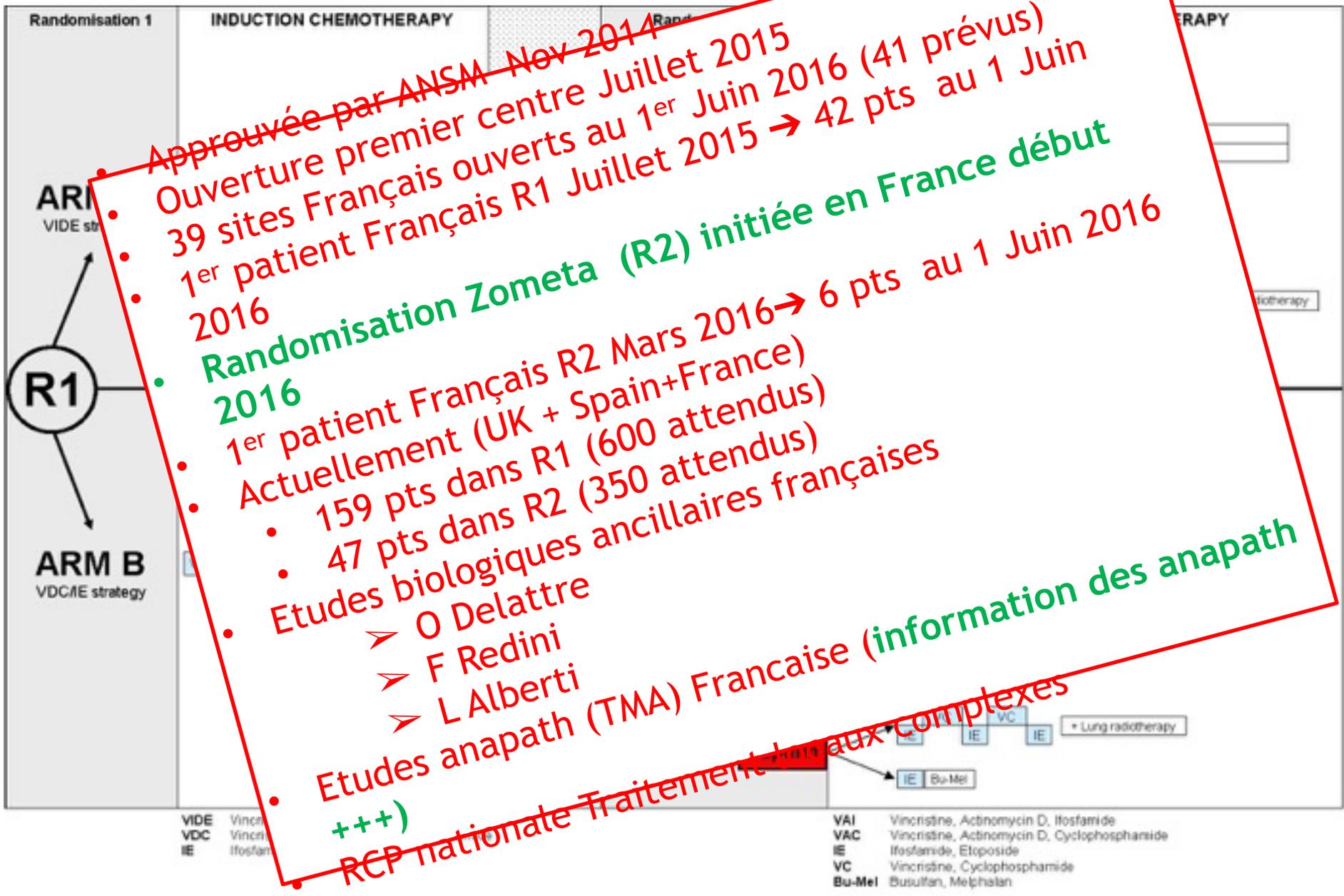
International Randomised Controlled Trial  
for the Treatment of Newly Diagnosed  
Ewing's Sarcoma Family of Tumours

# Euro Ewing 2012

- International Sponsor: CRCTU, University of Birmingham
  - United Kingdom (23 centres)
  - France (41 centres)
  - Spain
  - Other EU countries (through EORTC)



- Randomisation R1 - minimum of 600 (300 from France)
- Randomisation R2 - minimum of 750 (including 400 from Ewing 2008 trial)



~~Approuvée par ANSM Nov 2014~~

• Ouverture premier centre Juillet 2015

• 39 sites Français ouverts au 1<sup>er</sup> Juin 2016 (41 prévus)

• 1<sup>er</sup> patient Français R1 Juillet 2015 → 42 pts au 1 Juin 2016

• **Randomisation Zometa (R2) initiée en France début 2016**

• 1<sup>er</sup> patient Français R2 Mars 2016 → 6 pts au 1 Juin 2016

• Actuellement (UK + Spain+France)

- 159 pts dans R1 (600 attendus)
- 47 pts dans R2 (350 attendus)

• Etudes biologiques ancillaires françaises

- O Delattre
- F Redini
- L Alberti

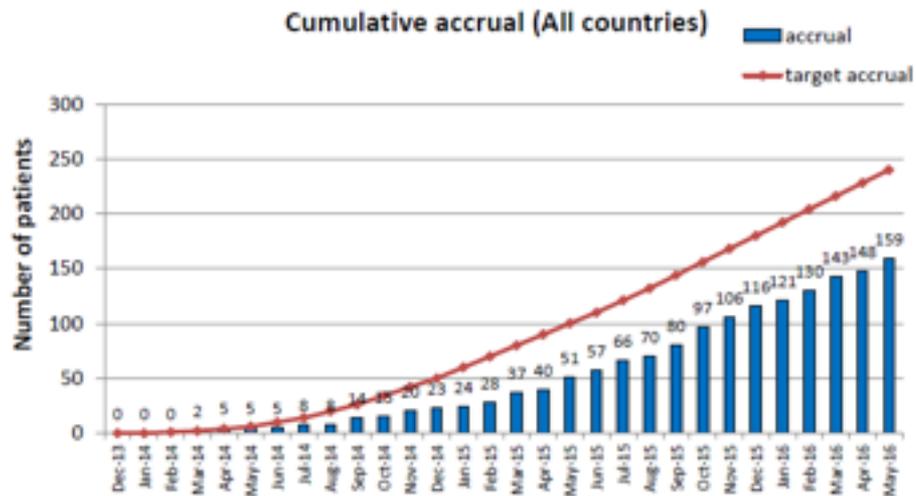
• Etudes anapath (TMA) Française (**information des anapath +++**)

• **RCP nationale Traitement aux complexes**

VIDE Vincristine, Actinomycin D, Ifosfamide  
 VDC Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide  
 IE Ifosfamide, Etoposide

VAI Vincristine, Actinomycin D, Ifosfamide  
 VAC Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide  
 IE Ifosfamide, Etoposide  
 VC Vincristine, Cyclophosphamide  
 Bu-Mel Busulfan, Melphalan

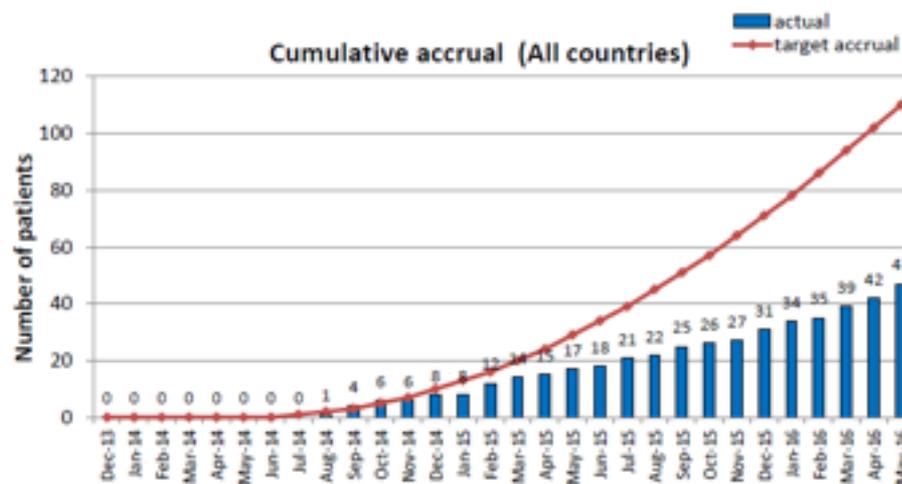
## 4.2 R1 Recruitment overall



Actual vs target = 66%

Figure 2: R1 Recruitment Per Month

## 4.3 R2 Recruitment



Actual vs target = 43%



# Projet MODUFOLIN® Isobol

# MODUFOLIN®

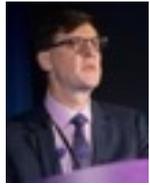
- A new folate as a rescue therapy after HD-MTX in osteosarcoma patients (and biomodulation with 5-FU in CRC)
- Endogenous key active metabolite of Leucovorin, does not require metabolic activation and thus bypass activation cascades
- Optimisation of folate-based rescue therapy, better control of MTX toxicity, no disruption in the scheduled cycles of chemo
- Favorable non clinical safety profile, and favorable PK/PD
- 2 ph I/II trials ongoing in CRC and osteosarcoma
- Observational retrospective study in 116 Osteosarcoma pts treated with MAP <40 y

# MODUFOLIN®

- Pivotal study (2017): superiority trial
- Multinational (US and EU), randomized blinded
- MAP schedule and toxicity managed according to COG recommendations
- EURAMOS criteria, primary resectable or M+ amenable to surgery, <40 y, no craniofacial
- Q: Other MTX-based regimen? Age? Endpoints?
- Sponsorship? Euramos? EORTC? Intersarc? SSG, with other national groups involved and support of Isobol?
- 100 pts/ 5MEuros



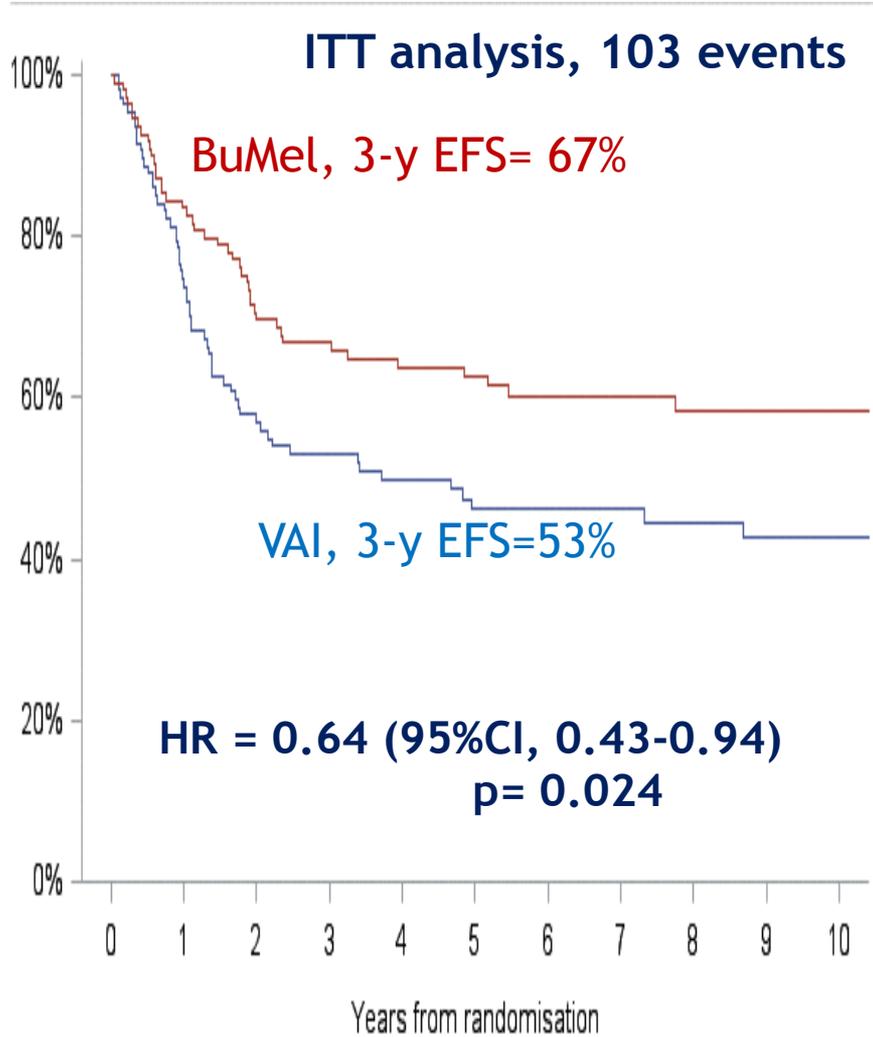
# Actualités EE 2012



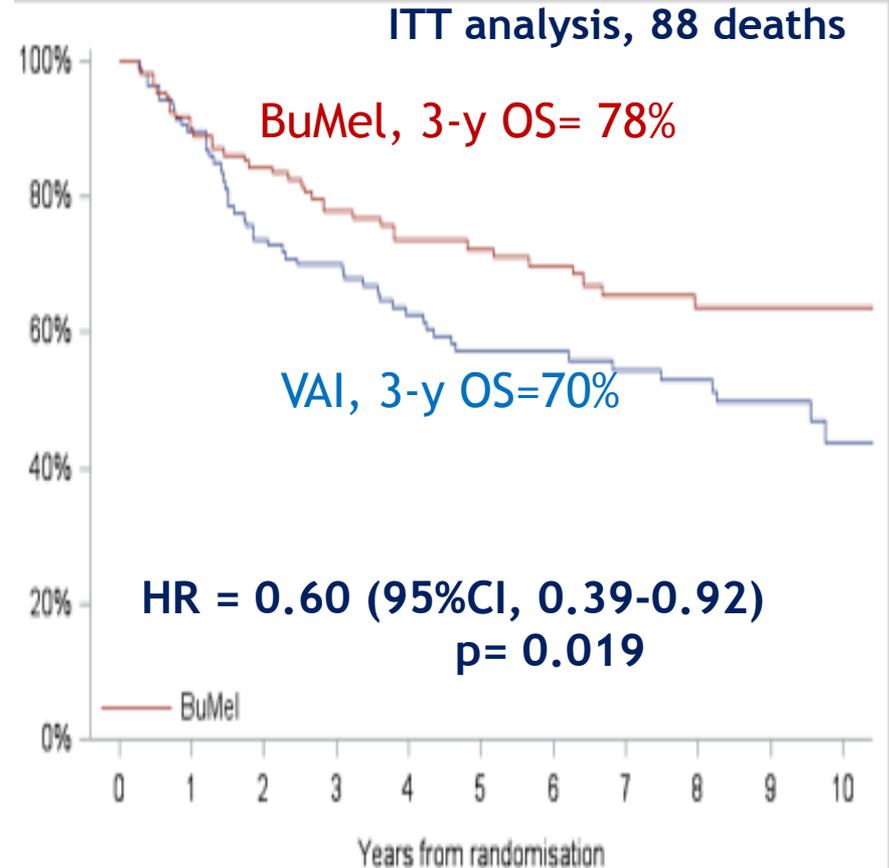
- Résultats analyse R2 loc de EE99 → bénéfice BUMEL chez patients localisés HR (MR histo ou > 200cc non opéré)
  - EFS= 67% vs 53% **HR = 0.64 (95%CI, 0.43-0.94) p= 0.024**
  - OS = 78% vs 70% **HR = 0.60 (95%CI, 0.39-0.92) p= 0.019**
- Futur amendement (sept 2016) → BUMEL dans un groupe sélectionné de patients
  - Mauvais répondeurs
  - ne présentant pas de CI au BUMEL

→ 15% des patients

# Benefit of BuMel on Event-Free Survival



Translates into better Overall Survival





**COMBINAIR 3**  
**Ewing très haut risque**  
**métastases extra-pulmonaires 2-50 ans**  
N. CORRADINI, pédiatre, IHOPE, Lyon; V. LAURENCE, oncologue médicale, Curie

**Etude de phase II multicentrique non randomisée non comparative**

Objectif primaire

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

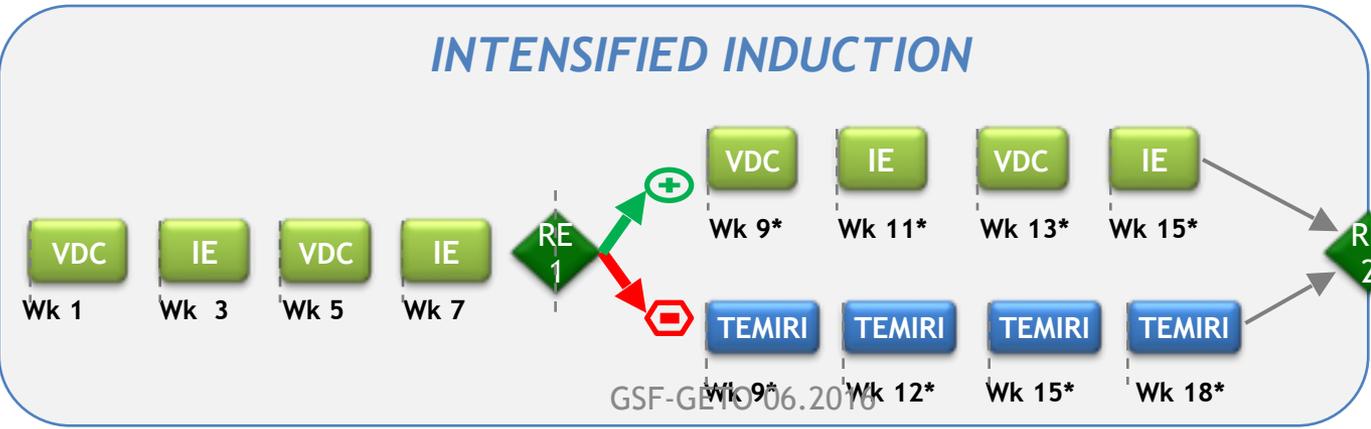
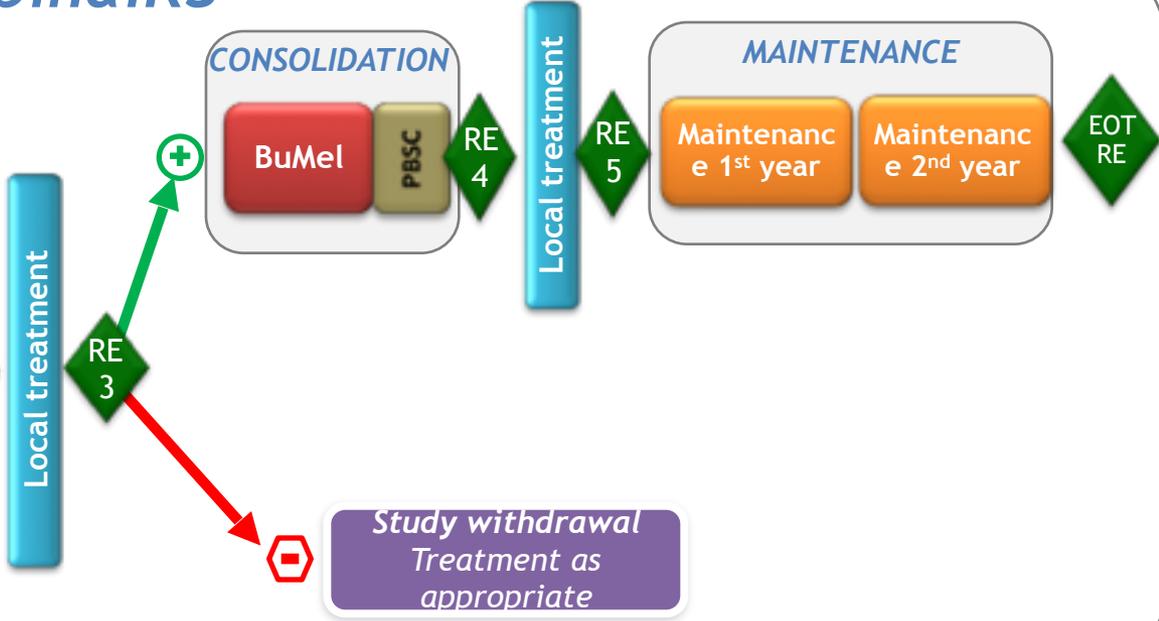
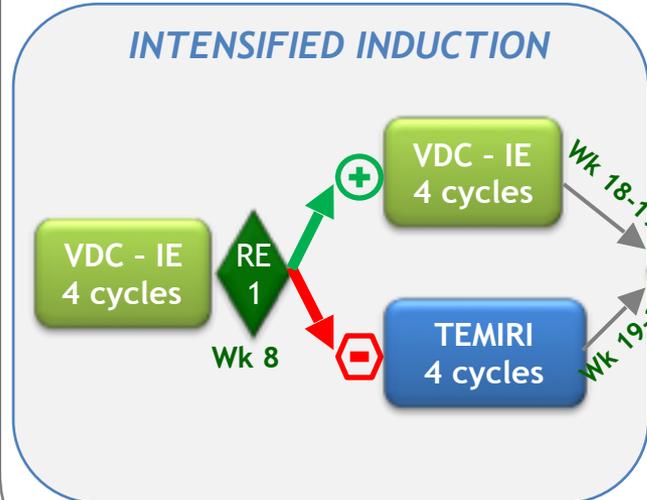
Objectif secondaire

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

Études ancillaires :

- évaluer les maladies résiduelles sanguine et médullaire
- 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