



UNICANCER Groupe Tumeur : Groupe sarcome

N° de protocole : UC-0150/1704

N° EudraCT : 2017-001165-24

SYNOPSIS – PROTOCOLE N°UC-0150/1704

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR: **N°UC-0150/1704**

VERSION ET DATE : 2.0, 28 MAI 2018

TITRE DE L'ESSAI: Essai de phase II multicentrique, randomisé, en ouvert, du mifamurtide associé à une chimiothérapie postopératoire chez des patients présentant un ostéosarcome de haut grade à haut risque de rechute (métastases au diagnostic ou maladie localisée et mauvais répondeur histologique à la chimiothérapie)

TITRE ABREGE: **SARCOME 13 / OS2016**

COORDONNATEURS :

Dr Nathalie GASPARD, oncologie pédiatrique (Gustave Roussy, Villejuif)

Dr Sophie PIPERNO-NEUMANN, oncologie adultes (Institut Curie, Paris)

NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIME):

29 centres français de la SFCE (enfants) et GSF-GETO (adultes)

NOMBRE DE PATIENTS:

126 RANDOMISES, 390

ENREGISTRES

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM:

UNICANCER

101, rue de Tolbiac

75654 Paris Cedex 13 (France)

PERSONNE A CONTACTER:

Laure MONARD

Chef de Projet

R&D UNICANCER

Téléphone: +33 (0)1 73 79 73 09

Fax: + 33 (0)1 71 93 61 66

Email : lmonard@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

JUSTIFICATION

L'ostéosarcome est un cancer rare touchant surtout les adolescents et les jeunes adultes (AJA), sans amélioration de la survie au cours des 20 dernières années. Il est donc essentiel d'améliorer les traitements en première ligne, en particulier pour les patients présentant un risque élevé de récurrence, défini par la présence de métastases au diagnostic ou une maladie localisée avec une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante (soit >10% de cellules tumorales viables résiduelles). Le MTP liposomal (mifamurtide, L-MTP-PE, MEPACT[®]) est un immunomodulateur capable d'activer les monocytes et les macrophages. Les résultats cliniques controversés de l'efficacité du mifamurtide en association avec la chimiothérapie, dans l'étude Intergroupe américaine INT-0133, menée de 1993 à 1997, sur des ostéosarcomes localisés (Meyers, 2005; Meyers et al., 2008) et la puissance insuffisante de l'analyse réalisée séparément chez des patients métastatiques (Chou et al., 2009), doivent être clarifiés afin d'homogénéiser l'utilisation de ce médicament prometteur (Meyers and Chou, 2014). La Commission Européenne a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché du mifamurtide associé à une chimiothérapie postopératoire dans le traitement des patients <30 ans souffrant d'un ostéosarcome localisé, mais pas chez les patients métastatiques, tandis que la FDA a rejeté cette autorisation. De plus selon les pays, l'utilisation du mifamurtide est non consensuelle.

L'objectif de l'essai Sarcome-13/OS2016 est d'obtenir de nouvelles données selon une approche pragmatique en menant un essai multicentrique, de phase II, randomisé évaluant l'efficacité du mifamurtide en association avec une chimiothérapie postopératoire chez des patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque (maladie localisée avec mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie ou ostéosarcome métastatique).

L'analyse de ces données associée aux résultats issus de l'essai précédent de phase II INT-0133, de l'essai de phase II, randomisé en cours dans le groupe EUROSARC, MEMOS (ostéosarcomes métastatiques ou en récurrence), devrait permettre d'augmenter le niveau de preuve de l'efficacité du mifamurtide. Si tel est le cas, ces données pourraient contribuer à l'utilisation de ce traitement chez les patients présentant le risque le plus élevé de rechute, c'est-à-dire mauvais répondeurs ou métastatiques au diagnostic.

INDICATION

Patients âgés de >2 ans et de ≤ 50 ans atteints d'un ostéosarcome à haut risque défini par

- métastases au diagnostic
- ou localisé avec mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire après chirurgie de la tumeur primitive et des métastases pulmonaires (si applicable).

METHODOLOGIE

Essai multicentrique, de phase II, randomisé, en ouvert, avec deux groupes parallèles. Après chimiothérapie préopératoire et chirurgie de la tumeur primitive et des métastases pulmonaires (si applicable), les patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque seront randomisés entre 2 bras :

- Bras contrôle : chimiothérapie postopératoire seule (régime adapté en fonction de l'âge du patient)
- Bras expérimental : chimiothérapie postopératoire associée au mifamurtide

Cet essai randomisé fait partie d'une étude enregistrant tous les patients de >2 ans et de ≤ 50 ans nouvellement diagnostiqués avec un ostéosarcome de haut grade.

OBJECTIF PRINCIPAL

Évaluer l'efficacité (survie sans événement - EFS) du mifamurtide administré pendant 36 semaines en association à la chimiothérapie postopératoire par rapport à la chimiothérapie postopératoire seule dans le traitement de première intention des patients de >2 ans et de ≤ 50 ans atteints d'un ostéosarcome à haut risque.

OBJECTIFS SECONDAIRES

1 Évaluer l'effet sur la survie globale (OS) du mifamurtide administré pendant 36 semaines, en association à la chimiothérapie postopératoire, par rapport à une chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque.

2 Évaluer la faisabilité d'administrer le mifamurtide pendant et après la chimiothérapie postopératoire pendant une durée totale de 36 semaines chez des patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque.

3 Évaluer la tolérance du mifamurtide administré pendant et après une chimiothérapie postopératoire pendant une durée totale de 36 semaines chez des patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque par rapport à l'administration d'une chimiothérapie seule.

4 Évaluer l'effet du mifamurtide sur l'immunité antitumorale chez les patients ayant eu une chirurgie séquentielle des métastases pulmonaires.

5 Évaluer par le biais d'un programme de recherche translationnelle associé, les biomarqueurs qui pourraient être corrélés à l'efficacité pharmacologique du mifamurtide, les facteurs prédictifs de l'efficacité et/ou de la toxicité du mifamurtide.

6 Évaluer le micro-environnement tumoral dans l'ostéosarcome et corréler les données obtenues aux caractéristiques cliniques et aux résultats de l'étude (stade au diagnostic, maladie métastatique vs localisée ; réponse à la chimiothérapie préopératoire ; survie sans événement et survie globale)

7 Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour de futures combinaisons (WES, RNA-seq, IHC, cytométrie en flux, ELISA)

CRITERES D'ELIGIBILITE POUR L'ENREGISTREMENT DANS L'ESSAI AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Ces critères doivent être respectés au diagnostic pour l'enregistrement dans l'étude :

1. Ostéosarcome de haut grade, nouvellement diagnostiqué et confirmé par biopsie, quelle que soit l'extension initiale de la maladie.
2. Âge >2 ans et ≤ 50 ans ;
3. Fonctions hématologique, rénale, cardiaque et hépatique normales
4. Planification d'une chimiothérapie néo-adjuvante comme suit :
 - a. Méthotrexate-étoposide-ifosfamide (régime M-EI) pour les patients de ≤ 25 ans
 - b. Doxorubicine-cisplatine-ifosfamide (régime API-AI) pour les patients de 26 à 50 ans
5. Consentement éclairé daté et signé par les patients adultes et/ou leurs parents/tuteurs (si patients mineurs) avant l'enregistrement et toute procédure liée à l'étude
6. Affiliation à un régime de sécurité sociale

CRITERES D'INCLUSION DANS L'ESSAI RANDOMISE

1. Patient atteint d'un ostéosarcome de haut grade prouvé histologiquement et confirmé par un pathologiste expert des sarcomes osseux (au plus tard avant la chirurgie)
2. Patient enregistré dans l'étude au diagnostic
3. Chirurgie de la tumeur primitive après une chimiothérapie préopératoire
4. Ostéosarcome classé à haut risque de rechute si présence d'au moins un facteur de risque :
 - a. métastases à distance ou skip métastases au diagnostic
 - b. et/ou mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire (> 10 % de cellules résiduelles viables lors de l'analyse de la pièce opératoire)
5. Chimiothérapie préopératoire ayant associé :
 - a. Méthotrexate-étoposide-ifosfamide (régime M-EI) pour les patients de ≤ 25 ans
 - b. Doxorubicine-cisplatine-ifosfamide (régime API-AI) pour les patients de 26 à 50 ans
6. Bilan biologique dans les 7 jours précédant la randomisation :
 - a. Polynucléaires neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$
 - b. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c. Hémoglobine $\geq 8,0 \text{ g/mL}$
 - d. ALAT/ASAT $\leq 2,5 \times \text{LNS}$ en l'absence de métastases hépatiques ou $\leq 5,0 \times \text{LNS}$ en présence de métastases hépatiques
 - e. Bilirubine totale $\leq 2 \times \text{LNS}$ (sauf Syndrome de Gilbert : $< 3,0 \text{ mg/dl}$) ou $\leq 5,0 \times \text{LNS}$ en présence de métastases hépatiques
 - f. Clairance de la créatinine $\geq 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ selon la formule de Schwartz ou Cockcroft en fonction de l'âge du patient
7. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimale de 25 UI/l ou unités équivalentes de HCG) réalisé dans les 7 jours précédant la randomisation
8. Consentement éclairé daté et signé avant toute procédure, tout prélèvement et toute analyse spécifique de l'étude.
9. Le patient doit être en mesure de recevoir le traitement du protocole et de se rendre aux visites de suivi
10. Affiliation à un régime de sécurité sociale

CRITERES DE NON INCLUSION DANS L'ESSAI RANDOMISE

1. Ostéosarcome de bas grade, parostéal ou périostéal
2. Antécédent de tumeur maligne différente de l'ostéosarcome (sauf pour les carcinomes basocellulaires ou à cellules squameuses cutanés ou carcinomes *in situ* du col de l'utérus) à moins que la maladie ne soit en rémission depuis au moins 3 ans.
3. Ostéosarcome avec métastases multiples pour lequel une chirurgie complète ne semble pas envisageable, même après chimiothérapie
4. Progression pendant la chimiothérapie initiale, confirmée avant la randomisation, mais dont la résection n'a pas été totale pendant la chirurgie
5. Toute condition médicale contre-indiquant la chimiothérapie postopératoire du protocole
6. Fraction de Raccourcissement < 28 % ou FEVG < 50 % avant chimiothérapie postopératoire par API identifiée par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque
7. Grossesse ou allaitement
8. Hypersensibilité (allergie) connue au principe actif ou à l'un de ses excipients
9. Utilisation concomitante d'un traitement par immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine, le tacrolimus ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine
10. Utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, inhibiteurs de la cyclooxygénase) à forte dose
11. Maladie inflammatoire ou auto-immune, réaction allergique ou asthme nécessitant une utilisation chronique d'un traitement par stéroïdes qui ne peut être interrompu.
12. Patients présentant un test positif au virus de l'immunodéficience humain (VIH) ou antécédent connu de syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
13. Patients présentant des tests positifs à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgS VHB) ou à l'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN VHC) indiquant une infection active ou chronique.

CRITERE PRINCIPAL

Survie sans événement (EFS) évaluée de la date de randomisation jusqu'à la date d'apparition du premier événement (récidive locorégionale ou à distance ou progression de la maladie, second cancer, décès toutes causes). La période d'observation sera arrêtée à la date de la dernière visite de suivi pour les patients restant en première rémission complète.

CRITERES SECONDAIRES

- Survie globale (OS) de la date de randomisation jusqu'à la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.
- Faisabilité d'administrer le traitement prévu avec calcul de la dose cumulée et de l'intensité de dose de mifamurtide et de chimiothérapie
- Toxicité aiguë (NCI-CTCAE version 4) et à long terme
- Analyse des biomarqueurs afin d'évaluer les mécanismes d'action et de résistance au mifamurtide
 - Marqueurs de substitution de l'activité pharmacologique
 - Marqueurs prédictifs de la réponse et/ou de la toxicité du traitement
- ✓ Dans le sérum : analyse des cytokines et des chimiokines au diagnostic et sous traitement par méthode ELISA
- ✓ Dans le sang : analyse des cellules circulantes du système immunitaire au diagnostic et pendant le traitement par cytométrie en flux
- ✓ Dans le tissu tumoral (paraffine et échantillons congelés) : analyse du micro-environnement tumoral (cellules immunitaires, cellules stromales, angiogénèse) par WES, RNA-seq et IHC

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

NOM ET ADMINISTRATION DU PRODUIT :

Nom du médicament (INN)	Nom commercial ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Mifamurtide	MEPACT®	Perfusion	Intraveineuse	Administration de 2 mg/m ² par voie IV (perfusion d'une heure) deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines TOTAL : 48 doses en 36 semaines

Chimiothérapie post-opératoire associée

Méthotrexate (MTX)	-	Perfusion	Intraveineuse	12 g/m ² (uniquement pour les patients de ≤ 25 ans)
Doxorubicine (A)	-	Perfusion	Intraveineuse	60 mg/m ² (uniquement pour les patients de ≤ 25 ans)
Cisplatine (P)	-	Perfusion	Intraveineuse	100 mg/m ² (uniquement pour les patients de ≤ 25 ans)
Étoposide (E)	-	Perfusion	Intraveineuse	75 mg/m ² /jour (uniquement pour les patients de 26 à 50 ans)
Ifosfamide (I)	-	Perfusion	Intraveineuse	3 g/m ² /jour

(1) Quand il est possible d'utiliser n'importe quel médicament générique, indiquez seulement le nom INN. Le choix de la forme commerciale ou de la marque relève de la décision du centre investigateur.

SCHEMAS THERAPEUTIQUES

Chimiothérapie préopératoire :

Les patients enregistrés dans l'étude au diagnostic recevront la chimiothérapie néo-adjuvante suivante pendant 13 semaines :

- Méthotrexate-étoposide-ifosfamide (régime M-EI) pour les patients de ≤ 25 ans
- Doxorubicine-cisplatine-ifosfamide (régime API-AI) pour les patients de 26 à 50 ans

Traitement postopératoire

Après chimiothérapie préopératoire et chirurgie de la tumeur primitive et des métastases pulmonaires (si applicable), les patients atteints d'un ostéosarcome à haut risque seront randomisés entre les 2 bras de traitement :

- Bras contrôle : chimiothérapie postopératoire seule (régime en fonction de l'âge du patient)
- Bras expérimental : chimiothérapie postopératoire associée au mifamurtide

Mifamurtide : Les patients randomisés dans le bras expérimental recevront 2 mg/m² de mifamurtide par voie IV (perfusion d'une heure) deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines (TOTAL : 48 doses en 36 semaines).

Chimiothérapie postopératoire associée

Tous les efforts doivent être mis en œuvre pour :

- randomiser le patient dès que possible, et pas plus tard que 28 jours après la chirurgie de la tumeur primitive et l'analyse histologique de la pièce opératoire,

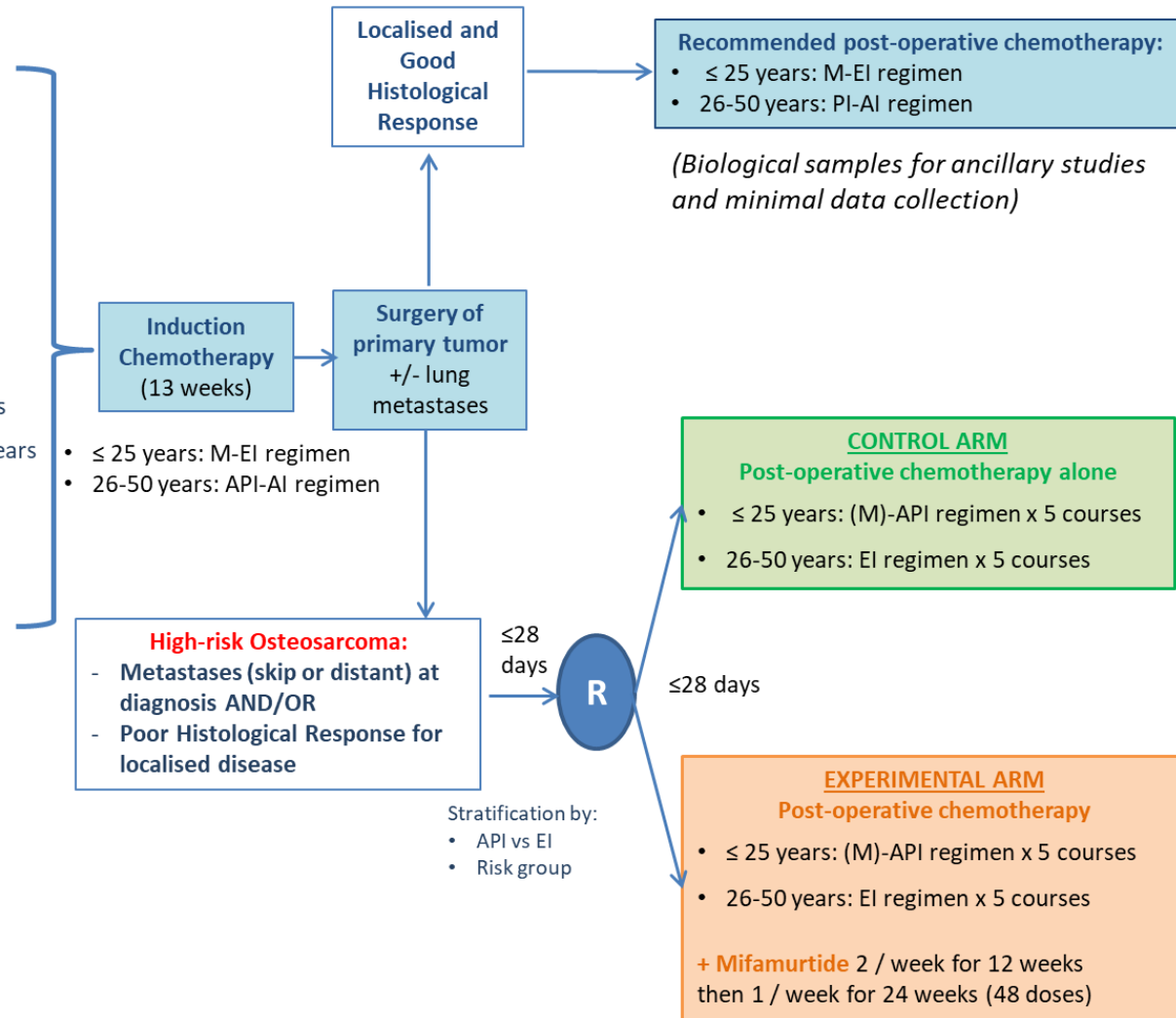
- débiter le traitement postopératoire dès que possible, et pas plus tard que 28 jours après la randomisation

Enfants, adolescents et jeunes adultes de ≤ 25 ans Régime M-API	Adultes de 26 à 50 ans Régime EI
une cure de méthotrexate (facultatif) à forte dose, suivie de 5 cycles d'API tous les 21 jours. <ul style="list-style-type: none">• Doxorubicine 60 mg/m² Jour 1 IV 6h*• Ifosfamide 3 g/m² Jour 1 et J2, IV 2h• Cisplatine 100 mg/m², Jour 2, IV 72h**• Support par G-CSF selon les pratiques locales	5 cycles d'EI tous les 21 jours : <ul style="list-style-type: none">• Etoposide 75mg/m²/j, Jour 1 à J4• Ifosfamide 3g/m²/j, Jour 1 à J4• Support systématique par G-CSF selon les pratiques locales (recommandé de J6 à J12)
Pour minimiser la toxicité à long terme de la doxorubicine et du cisplatine chez la population pédiatrique et AJA, il est recommandé d'administrer : *La doxorubicine en perfusion de 6h **Le cisplatine en perfusion de 72h	

SCHEMA DE L'ETUDE

REGISTRATION AT DIAGNOSIS

- Age >2 and ≤ 50 years
- Newly diagnosed, biopsy-proven, high grade osteosarcoma
- Localised disease and/or metastases at diagnosis (distant or skip)
- Planned pre-operative chemotherapy:
 - M-EI for patients ≤ 25 years
 - API-AI for patients 26-50 years
- Informed consent n°1 for registration
- Informed consent for biological ancillary studies



E) ANALYSE STATISTIQUE

Phase de randomisation

Les patients éligibles (ostéosarcome à haut risque) seront randomisés après chirurgie de la tumeur primitive et analyse histologique de la pièce opératoire. La randomisation devra être effectuée dès que possible, et pas plus tard que 28 jours après la chirurgie. Le traitement postopératoire sera alloué par randomisation (1 :1) entre les 2 bras de traitement et devra débuter dès que possible, et pas plus tard que 28 jours après la randomisation : bras expérimental (chimiothérapie + mifamurtide) versus bras contrôle (chimiothérapie seule).

Les groupes de traitement seront équilibrés en fonction du régime de chimiothérapie postopératoire ((M)API *versus* EI) et du groupe de risque (maladie localisée au diagnostic avec mauvaise réponse histologique *versus* maladie métastatique au diagnostic avec bonne réponse histologique *versus* maladie métastatique au diagnostic avec mauvaise réponse histologique) à l'aide d'un processus de répartition dynamique (minimisation).

Analyse principale

L'objectif principal est d'évaluer l'effet du mifamurtide sur l'EFS chez les patients atteints d'ostéosarcome à haut risque.

Les courbes d'EFS seront estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. La différence entre les courbes d'EFS sera analysée en utilisant le test du log-rank, considérant un risque alpha unilatéral = 10 %. Après vérification de l'hypothèse de risques proportionnels, l'effet relatif du mifamurtide en termes d'EFS (Risque relatif de l'événement, RR) sera calculé selon le modèle de Cox. L'hypothèse de risques proportionnels sera évaluée à l'aide de méthodes et de modèles graphiques, y compris des interactions avec le temps.

L'analyse principale s'appuiera sur tous les patients inclus dans l'essai, quelle que soit la compliance au protocole (analyse en intention de traiter, ITT) et sans ajustement aux covariables.

Analyses secondaires des données d'efficacité

Les analyses de sensibilité de l'EFS seront réalisées sur i) la population per protocole, après exclusion des patients qui sont passés d'un bras de traitement à un autre ; ii) la population en ITT avec ajustement ou stratification sur les variables stratifiées et les variables confusionnelles éventuelles.

Le gain de temps absolu d'EFS sera également estimé à l'aide de la méthode *rmstd* (*restricted mean survival time difference* - différence des durées moyennes de survie restreinte, telle que publiée antérieurement (Royston and Parmar, 2011)) qui reste valable si l'hypothèse de risques proportionnels semble enfreinte ou contestable.

L'hétérogénéité de l'effet du traitement par les facteurs de stratification (strates de chimiothérapie et groupe à risque) sera évaluée en utilisant une représentation « forest plot » et des tests d'hétérogénéité.

Une approche analogue sera utilisée pour l'analyse de l'OS.

L'approche habituelle fondée sur l'hypothèse sera complétée par une analyse bayésienne comprenant des informations sur l'effet relatif du mifamurtide issues de l'essai COG INT-0133 antérieur (Meyers 2008 et Chou 2009, conduisant à un risque relatif groupé de $RR = 0,786$) et éventuellement d'autres essais en cours évaluant le mifamurtide. Nous envisageons également d'inclure dans le bras contrôle de l'essai actuel, des données individuelles historiques des patients ayant participé à l'essai Sarcome09/OS2006. Étant donné la probabilité plus élevée d'une conclusion positive de l'analyse bayésienne prévue, il se peut que les critères de réussite bayésienne soient remplis alors que la première analyse dite fréquentiste n'est pas significative. Dans ce cas, nous donnerons une conclusion positive pour l'essai à partir des résultats issus de l'analyse bayésienne.

Analyses de tolérance

Des tables descriptives présenteront tous les paramètres de tolérance par groupe de traitement et par grade de toxicité (NCI-CTCAE version 4.0).

Pour chaque type d'événement indésirable, le grade le plus sévère observé pendant la période d'observation de la tolérance (4 semaines après la dernière administration du traitement, et jusqu'à 24 semaines après la dernière chimiothérapie dans le bras contrôle) sera présenté dans un tableau par bras de traitement, ainsi que les pourcentages des événements indésirables sévères (toxicité hématologique de grade ≥ 4 et toxicité extra-hématologique de grade ≥ 3). Un graphe papillon sera utilisé pour montrer la différence de proportion de patients présentant des événements indésirables (de tout grade) et ceux qui présentent des événements indésirables sévères entre les groupes de traitement. Les risques relatifs de la toxicité sévère associée au traitement par mifamurtide seront estimés.

Surveillance

Un comité indépendant se chargera de surveiller le recrutement des patients, le respect du protocole et les données de tolérance. Aucune analyse intermédiaire de l'efficacité n'est prévue.

Taille de l'échantillon

Les patients éligibles pour participer à cette étude ne représentant qu'un sous-groupe d'une maladie rare, les calculs de la taille de l'échantillon et de la puissance de l'étude ont été conduits par des considérations pragmatiques :

- En s'appuyant sur la phase de recrutement observée dans les essais antérieurs et la proportion de patients à haut risque, on peut s'attendre raisonnablement à ce que 42 patients soient recrutés chaque année en France, totalisant 126 patients en 3 ans. L'EFS à 3 ans est estimée à 52 % dans cette population
- En s'appuyant sur l'analyse des données de l'EFS des patients à haut risque de l'essai OS2006, on peut supposer une distribution exponentielle des temps d'EFS, avec deux knots à 0,3 et 1,6 ans, et dans le groupe témoin $\lambda_1 = 0,1065$, $\lambda_2 = 0,3723$ et $\lambda_3 = 0,0878$, en cohérence avec les valeurs observées de l'EFS à 1 an = 74 %, à 2 ans = 56 %, à 3 ans = 52 % et à 5 ans = 45 %.

- Avec un total de 126 patients randomisés et 51 événements si l'analyse est réalisée à la fin de l'étude (2 ans de suivi du dernier patient randomisé), la puissance de la comparaison basée uniquement sur les données de l'essai (analyse principale, approche dite fréquentiste) s'élève à 80 % si le mifamurtide est associé à une amélioration de 18 % de l'EFS à 3 ans (52 % versus 70 %, ce qui équivaut à un RR = 0,55) selon un test du log-rank avec un risque alpha unilatéral = 10 % (logiciel EAST-6).
- Au cours du précédent essai OS2006, le pourcentage de patients perdus de vue lors de la période de suivi était < 1 % à 3 ans. Un taux de perdus de vue de 1 % à 3 ans a un effet très limité sur le calcul de la taille de l'échantillon. Cela ne requiert qu'une durée de suivi légèrement plus longue de 2,048 à 2,091 pour le dernier patient recruté pour l'étude.
- En s'appuyant sur les données issues de l'essai OS2006, le pourcentage estimé de patients répondant aux critères d'éligibilité dans le cadre de l'essai randomisé s'élève à 43 % sur l'ensemble des patients enregistrés dans l'étude présentant un ostéosarcome. Dans la mesure où nous prévoyons un taux d'attrition de 25 % (refus de participation à l'essai randomisé), nous estimons que 31,5 % des patients enregistrés dans l'étude au diagnostic seront randomisés. Par conséquent, 390 patients devront être enregistrés dans l'étude au diagnostic afin d'atteindre un total de 126 patients et 51 événements pour l'essai randomisé.

Dans l'analyse bayésienne incluant les données issues de l'essai COG INT-0133 avec $\omega = 0,1$ et données provenant de l'essai OS2006 avec $\alpha_0 = 0,3$, en tenant compte de la règle de décision prédéfinie selon laquelle l'essai est une réussite si la probabilité postérieure (RR < 1) s'élève à > 90 %, la « puissance » est augmentée de 80 % (approche dite fréquentiste) à 98 % (approche bayésienne) si l'effet réel du traitement correspond à RR = 0,55. La « puissance » est augmentée de 34 % (approche dite fréquentiste) à 64 % (approche bayésienne), si l'effet réel du traitement concorde aux données publiées de l'essai COG INT-0133 (RR = 0,786).

Scénario relatif à l'effet vrai du traitement	Puissance de l'essai selon l'approche dite fréquentiste standard avec un risque alpha unilatéral = 0,10	« Puissance » de l'essai avec l'approche bayésienne proposée
HR = 0,55 (scénario optimiste)	80 %	98 %
HR = 0,786 (données historiques)	34 %	64 %
HR = 0,886 (scénario décevant)	20 %	42 %
HR = 1 (hypothèse nulle)	10 % (taux d'erreur de type 1)	21 % (taux d'erreur de type 1)

La « puissance » de l'approche bayésienne proposée correspond à la probabilité d'une conclusion positive en tenant compte de la règle de décision prédéfinie selon laquelle l'essai est une réussite si la probabilité postérieure de (RR < 1) est > 90 %.

F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONELLE

TYPES ET QUANTITES D'ECHANTILLONS

Des études ancillaires immunologiques et moléculaires seront réalisées, pour tous les patients et d'autres spécifiques au bras expérimental (c).

	Analyses	Diagnostic	Chirurgie de la tumeur primitive	Chirurgie des métas pulmonaires	Mifamurtide 1 ^{ère} injection ou avant 1 ^{er} Cycle de CT	Chirurgie des métas pulmonaires (2ème sequence)	Mifamurtide 12 ^{ème} injection ou avant 3 ^{ème} Cycle de CT	Fin de chimiothérapie	Mifamurtide 2 semaines après la dernière injection
Tumeur congelée	WES, RNAseq allelotyping/ qPCR	X	X	X		X			
Bloc inclus en paraffine	TMA, IHC	X	X	X		X			
Sang frais (5ml ETDA)	Cytométrie ^a	X	X		H0		H0		X
Sang (5ml ETDA)	WES	X							
Sang (4 gouttes sur buvard)	allelotyping	X							
Plasma (5ml EDTA)^b	ADNct	X			X		X	X	X
Sérum (5ml Tube sec)	cytokines	X			H0, H4 ^c H24 ^c		H0, H4 ^c H24 ^c	H0, H4 ^c H24 ^c	X

^a à envoyer et techniquer dans les 24 heures à Gustave Roussy, du Lundi au Jeudi (pas de collection d'échantillon le Vendredi ou avant un jour férié). Seulement pour les patients inclus dans les centres parisiens

^b La collection de plasma continuera après la fin de traitement tous les 3 mois jusqu'à progression, pour l'analyse ADNct

^c Seulement pour les patients recevant le mifamurtide

CT= chimiothérapie, PT=Tumeur primitive, WES= Séquençage de l'exome entier, TMA= tissu microarray, IHC= immunohistochimie ADNct= ADN tumoral circulant

G) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ans

PERIODE DE TRAITEMENT:

CHIMIOThERAPIE PREOPERATOIRE : 13 semaines

TRAITEMENT POST-OPERATOIRE : 15 semaines de chimiothérapie post-opératoire (pour chaque bras),
36 semaines de mifamurtide pour les patients du bras expérimental

SUIVI: 2 ans depuis la randomisation (jusqu'à 5 ans pour le premier patient randomisé)

DUREE JUSQU'A L'ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL D'EVALUATION : 2 ans après la randomisation du
dernier patient.

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (INCLUANT LE SUIVI): 5 ans.

Un suivi à long terme est planifié au-delà de l'analyse principale, jusqu'à 10 ans après la
randomisation pour suivi des toxicités tardives.

H. FLOW-CHART DE L'ESSAI										
	Stratégie thérapeutique pré-randomisation				Partie randomisée de l'essai					
	Diagnostic et enregistrement	CT pré-opératoire	Chirurgie de la tumeur primitive	Chirurgie des métastases pulmonaires (1 ^{er} coté)	Rando-misation	CT post-opératoire	Mifamurtide (Bras expérimental seulement)	Chirurgie des métastases pulmonaires (2 ^e coté, si applicable)	Visite fin de traitement	Visites de suivi
		M-EI (≤ 25 ans) API-AI (26-50 ans) 13 semaines	(semaine 14 à semaine 16 après CT pré-op.)	1 à 2 semaines après la chirurgie de la tumeur primitive	Dès que possible après les résultats histologiques et avant J28 post-chirurgie	5 cycles toutes les 3 semaines en commençant au maximum à J28 après randomisation	2 fois par semaine pendant 12 semaines puis une fois par semaine pendant 24 semaines	Juste avant le 3 ^e cycle de chimio-thérapie ou 6 semaines après le début du mifamurtide	1 visite à 4 semaines après la dernière injection du traitement	Tous les 3 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans et chaque année jusqu'à 10ans (+/- 2 semaines)
Consentement éclairé n°1 pour l'enregistrement et les études biologiques	X									
Critères d'enregistrement au diagnostic	X									
Echantillons biologiques pour la recherche translationnelle	X		X	X		Avant le 1 ^{er} cycle et à la fin de la CT	A la 1 ^{ère} et 12 ^e injections	X	X	
Examen pathologique selon la procédure standard	Biopsie		Réponse histologique	Analyse histologique				Analyse histologique		
Consentement éclairé n°2 pour la randomisation (seulement pour les ostéosarcomes de haut risque)					X					
Critères Inclusion et non-inclusion pour la randomisation					X					
Démographie et histoire médicale	X									
EXAMENS PHYSIQUES ET PARACLINIQUES										
Examen physique incluant PS, taille et poids (SC), signes vitaux	X	Selon la pratique courante			Dans les 7 jours	Chaque cycle	X		X	PS, statut vital

	Stratégie thérapeutique pré-randomisation				Partie randomisée de l'essai					
	Diagnostic et enregistrement	CT pré-opératoire	Chirurgie de la tumeur primitive	Chirurgie des métastases pulmonaires (1 ^{er} coté)	Rando-misation	CT post-opératoire	Mifamurtide (Bras expérimental seulement)	Chirurgie des métastases (2 ^e coté, si applicable)	Visite fin de traitement	Visites de suivi
		M-EI (≤ 25 ans) API-AI (26-50 ans) 13 semaines	semaine 14 à semaine 16 après CT pré-op.	1 à 2 semaines après la chirurgie de la tumeur primitive	Dès que possible après les résultats histologiques et avant J28 post-chirurgie	5 cycles toutes les 3 semaines en commençant au maximum à J28 après randomisation	2 fois par semaine pendant 12 semaines puis une fois par semaine pendant 24 semaines	Juste avant le 3e cycle de chimiothérapie. ou 6 semaines après le début du mifamurtide	1 visite à 4 semaines après la dernière injection du traitement	Tous les 3 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans et chaque année jusqu'à 10ans (+/- 2 semaines)
Evaluation des évènements indésirables		Selon la pratique courante				Chaque cycle	X		X	A 12 (+/- 2 semaines) et 24 semaines après la dernière CT dans le bras contrôle
Traitements concomitants						X	X		X	
Echocardiographie ou scintigraphie cardiaque (si doxorubicine)		Selon la pratique courante			Dans les 15 jours (pour tous les patients)	Avant 3 ^e API			X	A 1 et 3 ans après la fin de la CT, puis selon la pratique courante
Audiogramme (si cisplatine)						Avant 3 ^e API			X	
IRM Cérébrale (si méthotrexate)									X	
<u>EVALUATIONS TUMORALES</u>										
CT-scan thoracique or Radio Thoracique (En fonction de la présence de métastases pulmonaires au diagnostic)		Selon la pratique courante			Dans les 15 jours	Avant 3 ^e API ou 3 ^e EI			X	Si requis selon la pratique courante

	Stratégie thérapeutique pré-randomisation				Partie randomisée de l'essai					
	Diagnostic et enregistrement	CT pré-opératoire	Chirurgie de la tumeur primitive	Chirurgie des métas pulmonaires (1 ^{er} coté)	Rando-misation	CT post-opératoire	Mifamurtide (Bras expérimental seulement)	Chirurgie des métas pulmonaires (2 ^e coté, si applicable)	Visite fin de traitement	Visites de suivi
		M-EI (≤ 25 ans) API-AI (26-50 ans) 13 semaines	semaine 14 à semaine 16 après CT pré-op.	1 à 2 semaines après la chirurgie de la tumeur primitive	Dès que possible après les résultats histologiques et avant J28 post-chirurgie	5 cycles toutes les 3 semaines en commençant au maximum à J28 après randomisation	2 fois par semaine pendant 12 semaines puis une fois par semaine pendant 24 semaines	Juste avant le 3e cycle de chimio-thérapie. ou 6 semaines après le début du mifamurtide	1 visite à 4 semaines après la dernière injection du traitement	Tous les 3 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans et chaque année jusqu'à 10ans (+/- 2 semaines)
Radio standard de l'os affecté	Selon la pratique courante				Dans les 15 jours				X	Selon la pratique courante
IRM de l'ensemble de l'os pathologique										
Scintigraphie osseuse					X					
EVALUATIONS BIOLOGIQUES										
NFS Plaquettes	Selon la pratique courante				Dans les 7 jours	Chaque cycle	A 3 et 6 mois après le début du mifamurtide		X	A 1 et 3 ans après la fin de la CT
Fonction hépatique									X	
Fonction rénale									X	
Ionogramme									X	
Analyse urinaire									X	
Taux sanguins folate, vit. B12, homocystéine, méthionine (si méthotrexate)	Selon la pratique courante							X		
Virologie (Hépatite B & C, VIH)	Selon la pratique courante				Dans les 28 jours					
CRP (labo de routine)										
Test de grossesse urinaire ou sérique										
Proposition de conservation de sperme pour les garçons pubères	Selon la pratique courante									

	Stratégie thérapeutique pré-randomisation				Partie randomisée de l'essai					
	Diagnostic et enregistrement	CT pré-opératoire	Chirurgie de la tumeur primitive	Chirurgie des métastases pulmonaires (1 ^{er} coté)	Rando-misation	CT post-opératoire	Mifamurtide (Bras expérimental seulement)	Chirurgie des métastases (2 ^e coté, si applicable)	Visite fin de traitement	Visites de suivi
		M-EI (≤ 25 ans) API-AI (26-50 ans) 13 semaines	semaine 14 à semaine 16 après CT pré-op.	1 à 2 semaines après la chirurgie de la tumeur primitive	Dès que possible après les résultats histologiques et avant J28 post-chirurgie	5 cycles toutes les 3 semaines en commençant au maximum à J28 après randomisation	2 fois par semaine pendant 12 semaines puis une fois par semaine pendant 24 semaines	Juste avant le 3e cycle de chimio-thérapie. ou 6 semaines après le début du mifamurtide	1 visite à 4 semaines après la dernière injection du traitement	Tous les 3 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans et chaque année jusqu'à 10ans +/- 2 semaines)
Tests des fonctions gonadiques	Selon la pratique courante									A 1 et 3 ans après la fin de la CT
Evaluation fonctionnelle orthopédique										

¹ à réaliser à la 1^{ère} injection de mifamurtide, 12^e et 48^e injections (H0 et H24)